Blutgasanalysen beim experimentellen Schock unter besonderer Berücksichtigung des Endotoxinschocks

GERNOT MICHEL

1965

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. R. Zenker

BLUTGASANALYSEN BEIM EXPERIMENTELLEN SCHOCK

UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES ENDOTOXINSCHOCKS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gernot Michel

aus Gauting

München 1965

Referent:	Priv. Doz. Dr. A. Meyer
Coreferent:	Prof. Dr. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1965

INHALTSVERZEICHNIS

I. E I N L E I T U N G

Seit einigen Jahren findet das Krankheitsbild des Schocks steigende Beachtung.

Mit verschiedenen Theorien versuchte man sich die Auslösung des Schocks zu erklären. Hierbei standen jeweils bestimmte Auslösungsmechanismen im Vordergrund, während man das allen Schockformen Gemeinsame und für den Schock Typische häufig übersah. So führte die Beobachtung einer beim Schock oft vorkommenden Oligämie zur Volumenmangel-Theorie. Ähnlich schloß man aus den Goltz'schen Klopfversuchen auf eine nervöse Schockursache. Auch die Vasomotoren- und die Humoraltheorie entstanden aus Einzelbeobachtungen, die ihnen zugrunde liegenden Erscheinungen konnten aber niemals als allgemeingültige Ursachen des Schocks nachgewiesen werden. Durch die heutigen Erkenntnisse über den Schock wissen wir, daß das zentrale Problem die Gewebshypoxie ist. Das Entscheidende dabei ist die Differenz zwischen dem 0_2-Bedarf des Gewebes einerseits und dem Herzminutenvolumen andererseits. Gerade in Anbetracht der Gewebshypoxie schien es daher angezeigt, auch die Blutgase einer näheren Prüfung zu unterziehen.

II. DIE BLUTGASE

A) DIE BLUTGASBESTIMMUNG

1. Geschichte der Blutgasanalyse

Die Blutgasbestimmung ist heute im Lungenfunktionslabor großer Kliniken eine Routineuntersuchung. Diese Stellung nimmt sie jedoch noch nicht lange ein.

Der Ursprung der Blutgasanalyse liegt vermutlich bei Robert BOYLE (1627 - 1691) (9). Er isolierte, nach LOEWY (57) wahrscheinlich als Erster, Gase mittels einer Pumpe aus dem Blut. John MAYOW (1643 - 1679) (61) erkannte in einem Teil dieser Gase bereits einen Luftbestandteil, der mit brennbaren Körpern unter Wärmeentwicklung reagiert. Er erkannte also schon den Sauerstoff unter den Blutgasen, den er als salpetrigen Luftgeist (Spiritus nitro-aereus) bezeichnete.

Mit einer anderen Methode gelang es J. PRIESTLEY (1733 - 18o4) (68), Sauerstoff aus dem Blut auszutreiben, indem er Wasserstoff und Stickstoff durch das Blut leitete. 18o3 berichtet Humphrey DAVY (21), daß er durch Erhitzen des Blutes Sauerstoff und Kohlensäure ausgetrieben habe.

Dennoch wurde bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts die Anwesenheit von Gasen im Blut noch vielfach geleugnet, bis Gustav MAGNUS (18o2 - 187o) (6o) die ersten quantitativen Angaben über die Blutgase, Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff, machte. Die Werte, die Magnus nach Auspumpen unter Verwendung des Torricelli'schen Vakuums gewann, wurden freilich später als wenig zutreffend erkannt. Lothar MEYER (183o - 1895) (64) versuchte, die Blutgase durch Auskochen des Blutes freizusetzen. Dennoch blieb die Auspumpung lange Zeit die allgemein übliche Methode, bis sie durch chemische Verfahren zur Bestimmung von Kohlensäure und Sauerstoff ergänzt oder ersetzt wurde.

In den letzten Jahrzehnten hat die Blutgasanalyse vor allem durch

die Fortschritte in der Chirurgie und Anaesthesie stark an Bedeutung gewonnen. Sie ist, im Rahmen der Lungenfunktionsprüfungen, zu einer Voraussetzung in großen Bereichen der Lungenchirurgie geworden. Ebenso wird sie auch bei Operationen mit Extrakorporalkreislauf angewandt.

Wegen ihrer großen Bedeutung hat man auch neue Methoden zur Blutgasbestimmung entwickelt. Sie ermöglichen die Messung im Blutgefäß oder in kürzerer Zeit, als oben erwähnte Methoden.

2. Methoden der Blutgasmessung

Zur Bestimmung von O_2 und CO_2 im Blut stehen uns heute verschiedene Methoden zur Verfügung: a, b, c. Das Prinzip dieser Bestimmungsmethoden für die Blutgasanalyse (HENNING) (41) wird kurz dargestellt.

a) Manometrische Messung des O_2 und CO_2-Gehaltes nach VAN SLYKE

Das Prinzip: Unter anaeroben Bedingungen werden alle im Blut enthaltenen gelösten und gebundenen Gase durch Hämolyse gewonnen. Der Sauerstoff wird aus dem Oxyhämoglobin und die gebundene Kohlensäure vom Alkali-Kation irreversibel abgespalten. Die freigesetzten Gase, O_2, CO_2 und N_2 werden auf ein Volumen V gebracht, und ihr Druck (p_1) gemessen. Nachdem die CO_2 mit Natronlauge absorbiert ist, stellt man die übrigen Gase, O_2 und N_2 wieder auf das Volumen V ein. Der Druck (p_2) wird notiert. Die Differenz (p_1 - p_2) entspricht dem CO_2-Druck. Nachdem man mit einem Reduktionsmittel (Natriumdithionit) auch O_2 absorbiert hat, registriert man den Druck p_3, wiederum beim Gasvolumen V. (p_2 - p_3) entspricht dem absorbierten O_2, p_3 dem in der Meßkammer verbleibenden N_2.

Um den O_2- und CO_2-Gehalt des Blutes in Vol.% zu erhalten, muß man die Druckdifferenzen noch mit einem Temperatur-Faktor umrechnen. Das Gasvolumen ist dann bezogen auf 0°C und 760 mm Hg Luftdruck.

Fehlerbreite: Diese Methode übertrifft die folgenden an Genauigkeit. Bei Einhaltung aller technischen, chemischen und methodischen Voraussetzungen bei Verarbeitung von 1,o ml Blut ist die Fehlerbreite für $O_2 \pm$ o,o5 Vol%, und für $CO_2 \pm$ o,1 Vol%.

b) Volumetrische Messung der O_2-Kapazität und -Sättigung nach HALDANE-BARCROFT (mod. nach COURTICE-DOUGLAS)

Prinzip: Ein geschlossenes Bürettensystem steht mit einer Schüttelampulle zur Aufnahme der Blutprobe und der Reagentien in Verbindung. Diese Glasapparatur ist in ein Wasserbad getaucht. Nachdem die Puffergemische und das Blut eingebracht sind, ist in dem geschlossenen System ein bestimmtes Luftvolumen enthalten. Durch Schütteln nimmt das Blut O_2 auf, das Gasvolumen wird reduziert (Auffülldefizit), was an einer Graduierung abgelesen wird. Dem mit Sauerstoff voll aufgesättigten Blut wird eine Saponin-Ferritin-Lösung zugefügt. Durch Schütteln kann nun der Sauerstoff wieder freigesetzt werden, was über die Volumenzunahme registriert wird.

Durch Umrechnung mit Korrekturfaktoren für die Temperatur (bezogen auf $0^{\circ}C$ bei 76o mm Hg) und den physikalisch gelösten O_2 und N_2 lassen sich O_2-Kapazität und O_2-Sättigung des Blutes errechnen. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß man O_2-Sättigung und O_2-Kapazität in einem Arbeitsgang bestimmen kann, daß man außerdem gleichzeitig Doppel- oder Vierfachanalysen ausführen kann.

Fehlerbreite: Sie liegt bei $\pm$ o,2 Vol%.

c) Photoelektrische Oxymetrie

Prinzip: Die Lichtintensität, die von einer gegebenen Blutschicht reflektiert wird, ist von der Zusammensetzung des Blutes abhängig. So wird Licht mit einer Wellenlänge von 6oo - 68o mμ von Oxyhämoglobin stärker reflektiert, als von reduziertem Hämoglobin. Der Logarithmus der reflektierten Lichtmenge ist somit eine Funktion der O_2-Sättigung.

Das Verfahren erlaubt die Messung in der Küvette, ebenso aber auch die fortlaufende unblutige Registrierung am histaminisierten Ohrläppchen oder an der Fingerbeere.

Die Fehlerbreite hat eine Größe von 1 - 2 Sättigungs%.

Weitere Analysenmethoden zur Messung der O_2-Spannung im Blut sollen erwähnt werden:

d) Methode nach RILEY, PROEMMEL und FRANKE

Eine Gasblase wird in einer als Tonometer dienenden Spritze mit dem zu untersuchenden Blut zum Spannungsausgleich gebracht. Die Gasblase muß in der Zusammensetzung vorher der Alveolarluft entsprechen. Nach demTonometrieren, das bei $37^{o}C$ durchgeführt wird, entspricht der Partialdruck für O_2 und CO_2 in der Blase dem des Blutes. Der Gehalt dieser Blase an O_2 und CO_2 braucht also nur noch gemessen und auf Partialdrucke umgerechnet zu werden, um auch die Gasspannung im Blut zu kennen.

e) Polarographische Methode nach WIESINGER, Hämoxytensiometrie nach BARTELS und LAUÉ

Das Potential einer Hg-Tropfelektrode gegen eine Kalomelbezugselektrode oder die Bezugselektrode einer Einstabmeßkette ist dem Logarithmus der O_2-Spannung proportional. Für jedes Blut muß eine Eichkurve aufgestellt werden. Diese bekommt man dadurch, daß man mit Hilfe von Tonometer-Blut mit bekannten O_2-Spannungen das jeweilige Potential ermittelt. Aus der Eichkurve ist dann der dem gemessenen Potential entsprechende O_2-Druck abzulesen.

B) 1. Die Physiologie

Die blutgasanalytischen Untersuchungen setzen gewisse Kenntnisse der Physiologie der Blutgase, der Blutzusammensetzung, des Kreislaufsystems und der Atmung voraus.

Der lebende Organismus stellt, physikalisch-chemisch gesehen, ein offenes System dar. Dieses offene System zeichnet sich durch Transportvorgänge an seinen Grenzen aus, im Gegensatz zum geschlossenen System (, das zu seiner Erhaltung keiner Energiezufuhr bedarf, aber auch keine Energie abgibt, d.h. keine Arbeit leisten kann). Die Transportvorgänge erhalten ein chemisches Fließgleichgewicht aufrecht, das, nach KARLSON (45), im offenen System herrschen muß.

a) Transportfunktion des Blutes

Der Transport von Nahrungsstoffen und deren Abbauprodukten im Körper ist vor allem Aufgabe des Blutes. Auch Sauerstoff und Kohlensäure erreichen, physikalisch und chemisch gebunden, durch das Blut ihre Bestimmungsorte, die verschiedenen Gewebe, bzw. die Lunge. Dabei ist der Anteil der physikalisch gelösten Gase sehr klein. Dennoch ist die Menge der physikalisch gelösten Kohlensäure von Bedeutung für die Säuerung des Blutes. 1oo cm^3 Blut nehmen bei 38°C und einem O_2-Druck von 1oo mm Hg etwa o,3o cm^3 O_2 in physikalischer Bindung auf, zusammen mit dem chemisch gebundenen Anteil aber 21,4 cm^3. Einer physikalisch gelösten Menge von nur 2,9 cm^3 CO_2 in 1oo cm^3 Blut bei 38°C und 4o mm Hg CO_2-Partialdruck steht eine Menge von insgesamt 5o cm^3 gebundener CO_2 gegenüber.

Der größere, also chemisch gebundene, Anteil des Sauerstoffs wird im Blut in den roten Blutkörperchen, in Form einer leicht dissoziablen Verbindung mit demHämoglobin, transportiert. Die chemisch gebundene Kohlensäure ist, ebenfalls in leicht dissoziablen Verbindungen, zu 2/3 im Blutplasma, zu 1/3 in den Blutkörperchen enthalten. Sie reagiert mit der "Alkalireserve" und wird

unter Bildung von Na-Bicarbonat aufgenommen. Bei ihrer Abgabe in der Lunge wird Na-Protein wieder frei. Zwischen Kohlensäure und Sauerstoff im Blut bestehen enge Beziehungen. Im Blut ist eine bestimmte Menge an Alkali enthalten, oben erwähntes Na-Protein. Durch diese sogenannte Alkalireserve werden die Säuren im Blut neutralisiert. Oxyhämoglobin ist eine stärkere Säure als Hämoglobin, bindet also mehr Alkali. Geht also, bei Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe, Oxyhämoglobin in Hämoglobin über, so wird Alkali frei, CO_2 kann also vermehrt gebunden und abtransportiert werden. Umgekehrt ist die Bindung des Sauerstoffs an die roten Blutkörperchen bei Anwesenheit von Säuren, z.B. CO_2, erschwert.

b) Der Gasaustausch zwischen Lunge, Blut und Gewebe

Durch Diffusion tritt in der Lunge der Sauerstoff aus der Alveolarluft in das Blut über, umgekehrt die Kohlensäure aus dem Blut in die Alveolarluft.

1. Die treibende Kraft

Die treibende Kraft für den Gasaustausch ist ein Druckgefälle. Dieses besteht

a) zwischen Alveolarluft und Blut, und
b) zwischen Blut und Gewebe.

Das unter a) aufgeführte Gefälle wird durch die Atmung aufrechterhalten. Das Druckgefälle z.B. für CO_2 zwischen Lungenblut und Alveolarluft kann durch vermehrte Kohlensäure-Abatmung, d.h. durch Steigerung der Atmung, steiler werden und umgekehrt.

Das Gefälle b) zwischen Blut und Gewebe wird durch die Atemfunktion des Blutes und durch den Kreislauf aufrechterhalten. Es handelt sich hierbei also um ein Zusammenspiel zwischen der Aufnahmefähigkeit des Blutes für die Gase und dem Abtransport des bereits ent- bzw. beladenen Blutes.

2. Die Regulation des Gasaustausches

LAVOISIER (1743 - 1794) (53) sprach schon 1777 die Ansicht aus, daß die in der Lunge verbrauchte Luft zur Verbrennung der aufgenommenen Nahrung diene. Außer den Ausgangsstoffen, den Endprodukten und der Menge der freiwerdenden Energie ist allerdings keine Ähnlichkeit zwischen einer Verbrennung und den oxydativen Vorgängen, die sich im Körper abspielen, zu finden. Die Oxydation spielt sich in den Zellen ab. Hier wird der Bedarf an Sauerstoff bestimmt. Der Zellstoffwechsel stellt den steuernden Faktor für die im Atmungsvorgang verketteten Funktionen dar. Er regelt, - lokal durch chemische Reizwirkung, zentralnervös durch chemische Reizmittel und reflektorisch - das richtige Zusammenspiel von Lungenbelüftung, Transportfähigkeit des Blutes für die Blutgase, und Blutkreislauf.

α) Regulation durch Reaktionen der versorgten Gewebes.

Wie oben bereits erwähnt, ist die Menge des in der Zeiteinheit ans Gewebe abgegebenen Sauerstoffes abhängig 1. von der Steilheit des Druckgefälles, und 2. auch von der Größe der Durchtrittsfläche, mit anderen Worten, von der Kapillarisierung des Gewebes.

Sowohl die Erhöhung der Sauerstoffspannung im Blut ohne Zunahme des absoluten Sauerstoffgehalts, als auch die Eröffnung der Kapillaren können durch dieselben Vorgänge geregelt werden, nämlich durch die Bildung saurer Stoffwechselprodukte. Hierbei spielt die Kohlensäure eine besonders wichtige Rolle.

1. Der Sauerstoffdruck des Blutes bei einem konstanten Sauerstoffvolumen erhöht sich mit der Säuerung des Blutes. Bei Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte, also auch von CO_2, wird die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erleichtert. Dieser Effekt (der Bohr'sche Effekt) kann auch bei geringer Sauerstoffbeladung einen Sauerstoff-

mangel im Gewebe verhindern. Dies ist durch vermehrte Kohlensäurebildung oder -retention möglich. Natürlich trifft dies nicht zu, wenn zum Sauerstoffmangel eine gesteigerte CO_2-Abgabe hinzutritt. Als Beispiel gibt BÜHLMANN (13) die Verhältnisse an, die stets bei zu schlecht durchbluteter Lungenoberfläche - gleich welcher Genese - anzutreffen sind. Hierbei ist die O_2-Aufnahme beeinträchtigt, nicht aber die Kohlensäureabgabe.

2. Ebenso beobachtet man auf eine Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte hin eine Erweiterung der Kapillaren. Wie oben erwähnt, wird auch dadurch die Sauerstoffausschöpfung des Blutes verbessert.

Die Durchblutungsgeschwindigkeit und die Verweildauer der Luft in den Alveolen bestimmen wesentlich den Gasaustausch in der Lunge, und damit den Gasgehalt des Blutes. In Atmung und Kreislauf stehen somit Regulationsmechanismen für die Blutgase zur Verfügung. Z. B. durch eine steigende Ventilation bei gleichbleibender Lungendurchblutung wird der Gaswechsel gesteigert. Die Steuerung der Mechanismen geht von Zentren im Hirn aus.

β) Atemzentrum

Die Zentren für die Atemmuskulatur reagieren auf Veränderungen im CO_2- und O_2-Gehalt des Blutes. Dabei setzt die Reaktion auf Sauerstoffmangel später ein, als die auf Kohlensäureüberschuß. Die CO_2-Spannung des Blutes stellt den adäquaten Reiz für das Atemzentrum dar. Eine lokale CO_2-Anreicherung im Atemzentrum, wie sie etwa durch Sperrung der Blutzufuhr ausgelöst wird, zeigt dieselben Erscheinungen, wie eine allgemeine Kohlensäurezunahme. Ein Sauerstoffmangel steigert die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Kohlensäure. Ausgangspunkt dieser Erregbarkeitssteigerung sind die Chemoreceptoren im arteriellen System, zu welchen auch die des Carotissinusgebietes zu zählen sind.

Des weiteren ist eine erhöhte Bluttemperatur in der Lage, das Atemzentrum zu erregen.

γ) Vasomotorenzentrum

Die Schaltstelle für die reflektorische Kreislaufselbststeuerung bezeichnet man als Vasomotorenzentrum. Es handelt sich hierbei nicht um eine scharf umschriebene Stelle, sondern um ein diffuses neuronales Netzwerk in der Formatio reticularis. Es verarbeitet die hemmenden und tonisierenden Einflüsse der Presso- und Chemoreceptoren (in Aortenbogen und Carotissinus), und ist hauptsächlich für den Vasokonstriktorentonus des Sympathicus verantwortlich. Der adäquate Reiz ist auch hier die CO_2-Spannung im Blut. Die Funktion ist weitgehend unabhängig von höheren Abschnitten des ZNS, obwohl etwa Impulse aus afferenten, schmerzleitenden Bahnen über höhere Hirnabschnitte das Vasomotorenzentrum beeinflussen können.

Zwei bis drei Sekunden nach dem Beginn einer Arbeit gehen vom Atemzentrum Reize zur Atmungssteigerung aus. In dieser kurzen Zeit kann kein CO_2-reiches Blut aus den arbeitenden Muskeln zum Atemzentrum gelangen. Der Schluß liegt nahe, daß venöses Blut durch Vasokonstriktion reflektorisch aus den "Blutspeichern" oder den großen Hohlvenen ausgeworfen wird und in Lunge und Atemzentrum gelangt. Dadurch ließe sich auch die Tatsache erklären, daß - im Gegensatz zur willkürlichen Hyperventilation - sofort vermehrt CO_2 in der Lunge vom Blut abgegeben wird. Nur plötzlich vermehrt vorhandenes venöses Blut macht diesen Befund möglich.

δ) Der Hämatokrit

Der Hämatokrit gibt das Mengenverhältnis von Blutplasma zu geformten Blutbestandteilen an. Der Sauerstoff wird in den Blutkörperchen transportiert. Bei einer bestimmten Blutmenge ist daher die gebundene Sauerstoffmenge vom relativen Anteil an roten Blutkörperchen abhängig, d.h. also, abhängig vom Hämatokrit des Blutes.

Nach GUEST, DIAMOND, McBEE, WATSON, GLASER, WINTROPE (37) betragen die Werte beim erwachsenen Menschen im Durchschnitt 43,3 Vol.% an Erythrocyten im venösen Blut. Es finden sich allerdings Unterschiede zwischen Frauen (Mittelwert 4o,6 Vol.% Erythrocyten) und Männern (Mittelwert 46,2 Vol.% Erythrocyten). Die Aussagefähigkeit ist freilich durch einen ziemlich breiten Normalbereich, von 36,5 Vol.% bis 5o,3 Vol.% eingeschränkt. Bei den Frauen schwankt der Normalbereich dabei von 35,8 - 45,4 Vol.%, bei Männern von 43,2 bis 49,2 Vol.% Erythrocyten.

c) Blutgasgehalt

Der Blutgasgehalt hält sich, infolge der Regulation durch Atmung und Kreislauf, in einem Regelbereich. Der Normalbereich liegt bei Männern für Sauerstoff im arteriellen Blut zwischen 19,3 und 24,1 Vol.% O_2 (Mittelwert 19,8 Vol.%), im venösen Blut zwischen 9,6 und 18 Vol.%, mit einem Mittelwert von 14,2 Vol.% (LUNDSGARD und van SLYKE, GRAM, HARROP, STADIE, WRIGHT (59)).

LULLIES gibt etwa dieselben Werte an:

Arterielles Blut enhält 2o Vol.% O_2 und 48 Vol.% CO_2
venöses Blut enthält 14 Vol.% O_2 und 53 Vol.% CO_2.

Die Verhältnisse beim Hund interessieren wegen der eigenen Versuche. Zwei Tabellen, dem Handbuch der Biochemie (LOEWY, 57) entnommen, geben die Messungen verschiedener Autoren wieder.

Der Gasgehalt des arteriellen Blutes, durch schnelle Auspumpung gewonnen:

Hunde	Vol.% O_2	Vol.% CO_2	
Mittel Max. Min.	22,6 25,4 18,7	34,3 42,6 29,9	Pflüger 12 Versuche E. Pflüger; Zentralblatt med. Wissenschaft 1867
Mittel Max. Min.	18,4 24,6 13,6	38,8 52,4 24,2	Pflüger 27 Versuche E. Pflüger: Über die Ursachen der Atembewegungen Pflüg.Arch.I (1868)
Mittel Max. Min.	22,4 25,6 2o,3	44,2 45,9 42,6	Bohr und Henriques Arch. de phys. 1894
Mittel Max. Min.	19,4 24,o 14,4	4o,4 5o,3 33,o	Paul Bert La pression barométrique Paris 1878 – 8o Versuche

Tab.: Gasgehalt des arteriellen Blutes, durch schnelle Auspumpung gewonnen (nach LOEWY)

Für das venöse Blut werden folgende Werte angegeben:

Hunde	Vol.% O_2	Vol.% CO_2	
Mittel Max. Min.	11,9 16,6 5,5	44,3 47,5 38,8	Schöffer, Wien. Akad. 41 (186o)
Mittel Max. Min.	14,5 17,3 11,9	5o,1 51,5 48,5	Bohr und Henriques, Compar. des quotients resp. etc. Arch. Phys. 1897

Tab.: Gasgehalt des venösen Blutes (nach LOEWY)

2. Die Pathophysiologie

Die Blutgasanalyse hat für die Beurteilung der Schwere einer Erkrankung oder der Wirkung der Behandlung in verschiedenen Fällen große Bedeutung. Dies trifft etwa zu bei Tetanuserkrankten, die curarisiert sind und künstlich beatmet werden müssen, ebenso auch z.B. im Lauf einer Operation mit Extrakorporalkreislauf. In diesen Fällen wird die Regulationsfähigkeit des Körpers teilweise ausgeschaltet; diese Aufgabe (der Regulation) fällt daher dem Arzt zu. Ein weiteres Anwendungsgebiet stellt die Herzinsuffizienz dar. Zwar findet man bei Herzfehlern nach BUHLMANN (13) meist keine charakteristischen Lungenfunktionsstörungen. Es gibt aber bei dekompensierter Herzinsuffizienz Fälle mit erniedrigtem arteriellen O_2-Gehalt des Blutes, welche gewöhnlich jedoch mit chronischen Lungenerkrankungen (Emphysem) verbunden sind. Diese Blutgasänderung kann man nur an Patienten mit über der Norm liegendem Ruhe-Herzminutenvolumen beobachten. Beim Großteil der Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz tritt aber eine geringfügige Senkung des Ruheherzminutenvolumens auf. COURNAND (16) fand bei vier Patienten mit einem mittleren kardialen Index von 4,65 eine mittlere arterielle O_2-Sättigung von nur 58 %. Der kardiale Index, - d.h. das Ruhevolumen, bezogen auf Körperoberfläche (m^2), - beträgt normal 2,2 - 4,42. Auch STORSTEIN (84) fand bei Patienten mit arterieller Hypoxämie normales oder erhöhtes HMV (Herzminutenvolumen), aber ohne Beziehung zum Ausmaß der Hypoxie. Bei Sauerstoffmangelatmung (nur 9,5 % O_2 in der Atemluft gegen normal etwa 2o %) mit arterieller Sauerstoffsättigung von 73 % stieg das HMV an. Ebenso stellten DENOLIN und LEQUIME (22) bei Patienten mit O_2-Sättigung zwischen 76 % und 9o % erhöhtes oder normales HMV fest. Ist unter diesen Umständen das HMV normal oder erniedrigt, so ist das, nach FOWLER (3o), u. a. auf hohe pulmonale Gefäßwiderstände zurückzuführen.

Diese Reaktionen sind als Bestreben des Körpers anzusehen, den Organen eine ausreichende O_2-Versorgung zu sichern. Ein Kriterium, das direkt auf die Sauerstoffversorgung hinweist, ist der Beurteilung auf dem Umweg über das HMV vorzuziehen. Dazu sagt SCHWIEGK (74): "Sehr viel eindeutiger als die Größe des Ruhe-Minutenvolumens bei Herzkranken weist die Größe der av-Sauerstoffdifferenz darauf hin,

ob die Volumenleistung des Kreislaufs dem Sauerstoffbedarf des Organismus entspricht. Eine erhöhte av-Sauerstoffdifferenz bedeutet, daß dem Blut pro Volumeneinheit mehr Sauerstoff als normal entnommen werden mußte."

Die Tabelle von ASMUSSEN und NIELSEN (3) zeigt die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen. Sie gibt die (arteriovenöse =) av-O_2-Differenz bei liegenden gesunden Personen an.

Literatur	Zahl der Fälle	Zahl d.Bestimmungen	av-O_2-Diff. cm^3/Liter	Standardabweichg.d.Einzelbestimmg.
GROLLMAN (1929)	9	1o	62	± 13
NIELSEN (1935)	7	39	51	± 5
NEUKIRCH (1938)	9	51	54	
HARRILD (1939)	29	1o3	39	± 5
CHAPMAN,TAYLOR u.a. (195o)	7	19	55	± 11
ASMUSSEN u.NIELSEN (1952)	13	46	4o	± 8
JØRGENSEN (1954)	3	28	45	± 5
BERSEUS (1943)		58	61	
WERKO,BERSEUS u. LAGERLOF(1949)	5	15	66	± 12
NYLIN (1933)	19	81	55	

Tab.: Arteriovenöse O_2-Differenz liegender gesunder Personen (nach ASMUSSEN und NIELSEN): Acetylen-Methode.

Literatur	Zahl der Fälle	Zahl d.Bestimmungen	av-O_2-Diff. cm^3/Liter	Standardabweichg.d.Einzelbestimmg.
COURNAND, RILEY u.a. (1945)	13	13	45	± 7
COURNAND (195o)	1o	1o	42	
STEAD, WARREN, MERRILL, BRANNON (1945)	18	19	4o	± 7
McMICHAEL und SHARPEY-SCHAFER (1944)	14	14	4o	± 6
WERKO (1947)	14	27	43	± 8
WERKO, BERSEUS u. LAGERLÖF (1949)	5	15	37	± 7
CHAPMAN, TAYLOR u.a. (195o)	7	19	42	± 9
LAGERLÖF u. WERKÖ (1948)	13	13	36	± 4

Tab.: Arteriovenöse O_2-Differenz liegender gesunder Personen (nach ASMUSSEN und NIELSEN): Direktes Ficksches Prinzip.

Verschiedene Autoren geben für die av-O_2-Differenz bei gesunden liegenden Personen in Ruhe Werte zwischen 3,6 und 6,6 Vol.% an.

Bei den meisten Fällen von Herzinsuffizienz läßt sich, unabhängig von der Größe des HMV, eine erhöhte av-Sauerstoffdifferenz nachweisen. Zahlenangaben hierzu stammen von STEAD, DURHAM, WARREN und BRANNON (83). Sie fanden bei 48 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in 89 % der Fälle av-Sauerstoffdifferenzen über 5,2 Vol.%, während gleich hohe Werte nur bei 14 % von 61 gesunden Personen auftraten.

Vielleicht noch eindeutiger drückt der Sauerstoff-Index, der auch einen eventuell zu tiefen O_2-Gehalt berücksichtigt, die relative Hypoxie aus. Der O_2-Index ist, nach LITTLE (55), das Verhältnis von arterieller O_2-Sättigung in Vol.% zur av-O_2-Differenz in Vol.%. Der O_2-Index beträgt für Normalpersonen 3,18 - 3,53 (LITTLE, 55). Bei

schwerer Herzinsuffizienz kann er bis 2,49 absinken, selbst bei erhöhtem HMV. Daraus läßt sich schließen, daß das vergrößerte HMV eventuell alleine nicht in der Lage ist, normale O_2-Mitteldrucke im Blut zu gewährleisten.

Die av-Sauerstoffdifferenz gibt also über eine ausreichende Versorgung der Peripherie bessere Auskunft als das Ruheherzminutenvolumen. Es kommen bei Herzinsuffizienz aber auch durchaus normale Werte vor, ebenso wie die Werte bei gesunden Personen variieren können. COURNAND, RILEY, BREED, BALDWIN und RICHARDS (17) geben z.B. mit dem Lebensalter steigende Sauerstoffutilisation an. Die av-O_2-Differenz schwankt von 3,5 Vol.% bei 2ojährigen bis 6 Vol.% bei 6ojährigen Personen.

BÜHLMANN (13) weist auf die Bedeutung der Arbeitsbelastung für die Beurteilung der Störungen der Herzfunktion hin. Auch hierbei wird die Blutgasanalyse benötigt. Da zudem der Schock, auf den weiter unten näher eingegangen wird, eine starke Belastung darstellt, interessieren die Beobachtungen der Reaktionen des Organismus auf Belastung.

Beim Gesunden steigen bei Arbeitsbelastung HMV und Sauerstoffverbrauch proportional zueinander. Erst bei sehr hoher Belastung nimmt der Sauerstoffverbrauch stärker zu als das Herzminutenvolumen. Ein Großteil des Sauerstoffbedarfs wird so noch während der Arbeit gedeckt. Bei Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, ist eine Steigerung des Herzminutenvolumens bei Arbeitsbelastung nicht, oder nur in geringem Ausmaß möglich. Der gesteigerte O_2-Bedarf bei Arbeitsbelastung kann nicht gedeckt werden. Daran ändert auch eine zunehmende Ventilation nichts, da neben

1. das Fehlen oder die geringen Ausmaße der Steigerung des Herzminutenvolumens noch häufig
2. evtl. alveolare Unterventilation bei schwerer Stauungslunge,
3. Diffusionsstörungen oder
4. Kurzschlußdurchblutung kommen.

Eine Sauerstoffschuld entsteht, die durch eine verlängerte Nachatmung behoben werden muß. Beim Gesunden ist die Sauerstoffschuld drei bis vier Minuten nach Arbeitsende beglichen, der dekompensier-

te Herzkranke benötigt dazu zum Teil über zwanzig Minuten (EPPINGER, 25). Daraus ist auf eine av-Sauerstoffdifferenz zu schließen, die den Normalwert übersteigt.

III. D E R S C H O C K

A. SCHOCKAUSLÖSUNG UND -URSACHE

Die Theorien über die Ursachen des Schocks ließen lange Zeit die Stoffwechselveränderungen unberücksichtigt. Verschiedene ätiologische Faktoren, die für einzelne Schockformen oder auch in bestimmten Entwicklungsphasen der Schockforschung als pathogenetisch führend angesehen wurden, führten zu verschiedenen Theorienbildungen. Beobachtungen zu Ende des ersten Weltkrieges ergaben beim Großteil der Schockformen - nicht nur der hämorrhagischen - eine Oligämie. Diese Befunde führten zur Definition des Schocks als ein Mißverhältnis zwischen zirkulierender Blutmenge und Gefäßbahnkapazität. Diese Definition konnte sich nicht halten, da die Kapazität der Gefäße keine feste Größe ist. Das extraarterielle Gefäßsystem, das mehr als 80 % der Blutmenge enthält, zeichnet sich durch hohe Dehnbarkeit aus. Sie erreicht, nach BUCHBORN (12), etwa das Zweihundertfache der Arterien. Bei nicht zu schnellen Volumenänderungen von ± 500 ml treten praktisch keine Druckschwankungen auf (GAUER und HENRY, 33), d.h. die Gefäßbahnkapazität ändert sich linear der Füllungsmenge. Ebensowenig besitzen auch die nervöse Theorie, sowie die Humoral- und Vasomotorentheorie allgemeingültige Bedeutung. So kann man heute feststellen, daß es einen für alle Schockformen gültigen Auslösungsmechanismus nicht gibt. Im Einzelfall wirkt häufig eine Mehrzahl pathogenetischer Faktoren zusammen. Der Schockverlauf dagegen ist weitgehend unabhängig von der Ätiologie. Dies gilt wie für die übrigen Formen des Schocks auch für den Endotoxinschock.

Es kommt zur Reduktion des Auswurfs aus dem Herzen, was zur Einschränkung der Durchblutung in den verschiedenen Teilkreisläufen führt. Dies hat die Einschaltung von Regulationsmechanismen zur Verhinderung des Blutdruckabfalls zur Folge, wie etwa die Vasokonstriktion bestimmter Gefäßgebiete. Im Zusammenhang damit stehen Stoffwechselstörungen, die großenteils auf Veränderungen der O_2-Versorgung zurückzuführen sind.

B. DIE VERMINDERUNG DES HERZZEITVOLUMENS

Nach RUSHMER (71) ist das wichtigste Charakteristikum des Schocks der erheblich abgefallene arterielle Blutdruck. Doch BUCHBORN (12) weist darauf hin, daß sich ein Schockzustand manchmal auch bei normalem oder sogar erhöhtem Blutdruck (als Folge einer Vasokonstriktion) ausbildet. Im Mittelpunkt des Schockgeschehens steht die Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV). (Dies ist das Produkt aus Schlagvolumen und Herzfrequenz.) Als kardialen Index bezeichnet man das Herzminutenvolumen (Liter/min) pro qm Körperoberfläche. Dieser kardiale Index kann im Schock von normal 3,4 (± o,9) auf 1,o5 absinken.

Die meist vorhandene Blutdrucksenkung ist nur ein Ausdruck dieser Änderung. Das verminderte HZV hat einen Abfall der Durchblutung der verschiedenen arteriellen Teilkreisläufe der Organsysteme zur Folge. Es ist bei einer kritischen Verkleinerung für hypoxisch bedingte Stoffwechselstörungen verantwortlich. Die Ursachen der Einschränkung des Herzminutenvolumens sind

1. Blutverluste
2. Plasmaverluste
3. Rückstromverminderung durch Vasodilatation im Niederdrucksystem
4. zurückgehende Förderleistung nach Herzinfarkt, Herzbeuteltamponade, u.a.

An dieser Stelle muß in kurzen Zügen der Schockablauf geschildert werden, etwa an Hand der Blutdruckveränderungen, die gewöhnlich auftreten. Man beobachtete diesen Verlauf insbesondere am experimentellen, hämorrhagischen Schock. Jedoch zeigt im allgemeinen auch ein Schock anderer Genese dasselbe Bild.

Im Verlauf der Blutung sinkt der Blutdruck rasch ab. Ein auf diese erste Phase folgender Anstieg des Blutdrucks, der den ursprünglichen Wert erreichen, ja selbst überschreiten kann, ist Ausdruck einer kompensatorischen Vasokonstriktion. Das Ausmaß der kompensatorischen Reaktion steht in enger Beziehung zur Größe des Blutverlustes. Überschreitet dieser Blutverlust eine bestimmte Grenze, so wird die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen beeinträchtigt. Vermag der Körper den Verlust nicht auszugleichen, so kommt es durch Uberschwemmung der Organe mit verschiedenen Stoffwechselprodukten und

schließlich durch hypoxische Capillarschädigung zu einem erneuten, gewöhnlich langsamen Blutdruckabfall, der meist die Irreversibilität des Schocks anzeigt.

1. Bei plötzlichem Verlust von 2o% der normalen Blutmenge tritt kein Schock auf. Beträgt der akute Blutverlust 5o - 7o %, so treten Herz- und Atemstillstand ohne Schock ein. Ein Schock findet sich regelmäßig bei Verlusten von 3o - 45 % der Blutmenge.

2. Dasselbe gilt auch für den Plasmaverlust. Der wichtigste pathogenetische Faktor beim traumatischen Schock ist eine Steigerung der Capillarpermeabilität für Plasmaeiweiße. Messungen an traumatisierten Extremitäten ergaben, bei Vergleich mit den gesunden Extremitäten der contralateralen Seite, Gewichtszunahme bis 2,7 % des Körpergewichts. Daraus errechnete BLALOCK (7) eine Reduktion des übrigen Blutvolumens von 2o - 3o %, NICKERSON (67) sogar von maximal 5o %. Dadurch kann durchaus ein mittlerer Schock ausgelöst werden.

   Nach Verbrennungen befinden sich in Blut, Lymphe und Gewebswasser toxische Stoffe, teilweise mit depressorischer Wirkung. Ebenso ist auch der Histamingehalt des Blutes im Verbrennungsschock vorübergehend erhöht. Doch sind diese Faktoren nicht für die Entstehung des Verbrennungsschockes verantwortlich. Dieser wird vielmehr in erster Linie durch lokalen Flüssigkeitsverlust in das thermisch geschädigte Gewebe ausgelöst. Dies wurde an der besonders hohen Hämokonzentration erkannt. (UNDERHILL, CARRINGTON, KAPSINOW und PACK, ' 85). Es kamen Hämatokritwerte um 7o (normal 4o - 5o) und Hämoglobinwerte um 16o % vor. (Hier muß eingefügt werden, daß der Hämatokritwert nur eine Aussage über das relative Uberwiegen des Plasmaverlustes darstellt. Bei der erwähnten Schädigung gehen nämlich auch Erythrocyten durch beschleunigten Abbau verloren.) 4o - 5o % des Plasmavolumens können auf diese Weise verloren gehen.

   Beim Schock, der durch parenterale Endotoxingaben ausgelöst wurde, beobachtete R. P. GILBERT (34) Plasmaaustritt mit Oedemen in Intestinum und Lunge.

   Eine allgemeine Schädigung der Kapillaren als Folge einer Hyp- oder Anoxie konnte man jedoch, nach BUCHBORN (12), auch mit modernen

Methoden, wie markierten Plasmaproteinen, nicht nachweisen. Eine Ausnahme liegt möglicherweise praeterminal vor. Der Austritt von Proteinen aus den Gefäßen kann jedoch auch eine Folge der durch verlangsamte Strömungs- und Filtrationsgeschwindigkeit herabgesetzten Siebfunktion der Gefäßwand sein.

3. Das Strom-Zeit-Volumen ist ein Ergebnis der Anpassung des venösen Gefäßwandtonus an die vorhandene Flüssigkeitsmenge. Die venöse Rückflußminderung ist eine der Hauptursachen für ein peripheres Kreislaufversagen im Schock. Durch sinkenden zentralen Venendruck wird die Ventrikelfüllung verschlechtert. Das extraarterielle Gefäßsystem ist normalerweise relativ gut gegen ein Absinken des Drucks gesichert. Dieses Niederdrucksystem, das 8o - 85 % der Gesamtblutmenge enthält, zeichnet sich durch geringen Dehnungswiderstand, also große Dehnbarkeit aus. Es kann dadurch z.B. beim erwachsenen Menschen nicht zu schnelle Blutverluste von 5oo ml ohne Druckänderungen überstehen (GAUER und HENRY, 33).

Dennoch kann der venöse Rückstrom kritisch eingeschränkt werden. Das ist der Fall nach Blut- oder Plasmaverlusten, welche die oben genannte Menge wesentlich übersteigen, die etwa 4o % der Gesamtblutmenge betragen. (Nach WANG, OVERMAN, FERTIG, ROOT und GREGERSEN (86) tritt nach Verlust von 4o % des Gesamtblutvolumens mit Sicherheit ein Schock ein.) Eine andere Ursache für die Abnahme des venösen Rückstromes liegt in einem Versacken von Blut in venösen Räumen als Folge einer Dilatation. Dies trifft im primären neurogenen Schock zu, wird aber auch infektiös, z.B. durch Salmonelleninfektion oder Coliendotoxin gefördert. Die Annahme, daß es sich um eine primäre Schädigung der Vasomotorenzentren durch Toxämien oder Infektionen handelt, konnte nicht bewiesen werden.

Es gibt Fälle von Pankreasnekrosen, die schwere Kollapszustände auslösen. Hier konnten WESTERFELD, WEISINGER, FERRIS, und HASTINGS (88), sowie FORELL (29) eine Aktivierung des im Blut vorhandenen Kallikreinogens wahrscheinlich machen. Es wird vermutlich durch das aus dem Pankreas stammende Trypsin zum gefäßdilatierenden, blutdrucksenkenden Kallikrein umgewandelt.

So reduziert ein Versacken des Blutes in die mesenteriale Strombahn

die zirkulierende Blutmenge. Beim Hund tritt, im Gegensatz zum Menschen, ein besonderer Mechanismus auf. Der Blutabstrom aus den Mesenterialgefäßen, die dadurch überfüllt werden, wird durch Sperrvenen in der Leber behindert, was zum Pfortaderhochdruck führt.

Dennoch scheint die Bedeutung des Blutversackens meist nicht allzu groß zu sein. Nach BUCHBORN (12) ist der Pfortaderhochdruck nicht die eigentliche Ursache der Irreversibilität des Schocks, da z.B. beim Hund auch eine Umgehung der Lebersperrvenen mittels Eck'scher Fistel die Überlebensdauer nicht beeinflußt. Auch für die Annahme eines isolierten Funktionsausfalles aller Kapillarsphinkter im Schock, der allein ein echtes Versacken von Blut in die terminale Strombahn als primäre Ursache des Kreislaufversagens bedingen könnte, gibt es bisher keinen Anhalt.

Wärmeregulation, auch auf Fieber, weiterhin Verdauungsfunktionen oder Arbeitsbelastung spielen eine Rolle als zusätzliche, lokal gefäßdilatierend wirkende Belastungen.

In der Endphase des Schocks entstehen in den kompensatorisch ischämischen Geweben vasodilatatorische Substanzen. Nach RUSHMER (71) handelt es sich hierbei nicht um einen Reiz durch Sauerstoffmangel, um Kohlensäure, Milchsäure oder andere bekannte Metaboliten. Die Wirkung dieser noch nicht bekannten vasodilatatorischen Stoffe setzt vor allem auf Seiten der Widerstandsgefäße ein.Auf der venösen Seite ist die Wirkung der vasokonstriktorischen Fasern von größerer Dauer (FOLKOW, 28).

4. Die Minderung des venösen Rückstroms ist verantwortlich zu machen für eine Abnahme des Herz-Zeit-Volumens (HZV). Dieses kann aber auch, nämlich im kardiogenen Schock, durch Erscheinungen am Herzen selbst entscheidend vermindert werden. Einmal ist das der Fall bei einer akuten Verminderung der Förderleistung, wie sie etwa nach einem Herzinfarkt auftritt, oder auch im Laufe einer Myocarditis. Zu den weiteren Ursachen zählen terminale chronische Herzinsuffizienz, Klappenabriß im Herzen, Septumperforation oder Kugelthrombus. Zum zweiten kann eine akute Behinderung der Herzfüllung als Folge einer Herzbeuteltamponade, von Vorhofflimmern oder einer massiven Lungenembolie vorliegen.

Es wurden hier verschiedene Auslösungsursachen für den Schock aufgeführt. Gewöhnlich ermöglicht erst ein Zusammentreffen mehrerer der angegebenen Faktoren die Entstehung des Schocks.

C. REAKTIONEN AUF DIE VERMINDERUNG DES HERZZEITVOLUMENS

Die Größe des Stromzeitvolumens entscheidet über die Durchblutung der arteriellen Teilkreisläufe. Es ist damit verantwortlich für hypoxische Stoffwechselstörungen. Wie oben erwähnt, treten als Folge dieser Stoffwechselstörungen Metaboliten auf, die durch Dilatation in (kompensatorisch) wenig durchbluteten Gefäßgebieten eine weitere Verschlechterung der Kreislaufsituation heraufbeschwören können. Es wird ein Circulus vitiosus ausgelöst, der wesentlich den Eintritt der Irreversibilität fördert.

Die Verbindung von metabolischem und zirkulatorischem Geschehen im Schock liegt im mangelhaften Sauerstofftransport. Es wurde schon angeführt, daß die Menge des in die Peripherie ausgeworfenen sauerstofftragenden Blutes, das Schlagvolumen also, wesentlich von der Füllung des linken Ventrikels von der venösen Seite her abhängt, d. h. vom venösen Rückstrom. Der venöse Rückstrom, dessen Verminderung im Schock große Bedeutung hat, ist besonders gut gesichert. Nach BUCHBORN (12) kommen pressorische Effekte an den Venen besser zur Geltung, als an den Arterien. Im Gegensatz dazu steht die Wirkung depressorischer Effekte. Der arterielle Vasokonstriktorentonus ist leichter, durch oben erwähnte Metaboliten, aufzuheben als der venöse. Ein kleiner Reiz mit relativ kleiner Verengung der Venen genügt, um über den diastolischen Einstrom das HZV stark zu steigern. Auf denselben Reiz hin steigt der Strömungswiderstand des weniger leicht ansprechbaren arteriellen Systems nur unbedeutend. Die relativ starke Zunahme der Herzfüllung bei nur geringer Verengung der Venen ist eine Folge der Blutverteilung, daß nämlich, nach BAZETT (4), 85 - 9o % des Gesamtblutvolumens im venösen Blutgefäßsystem enthalten sind, während schon maximal 1o - 15 % genügen, das arterielle System zu füllen.

Durch Venokonstriktion werden also die venösen Blutspeicher entleert. Nach REIN (7o) unterscheiden wir verschiedene Arten von Blutspeichern.

Die Milz stellt beim Hund - nicht beim Menschen - ein Blutdepot erster Ordnung dar. In ihr wird sehr erythrocytenreiches Blut gespeichert und nach Blutverlust ausgepreßt. Blutspeicher zweiter und dritter Ordnung erfüllen ihre Aufgabe durch verlangsamten Blutstrom bei verringertem Vasotonus. Bei den Depots zweiter Ordnung liegen die Gefäße im Nebenschluß, bei denen dritter Ordnung im Hauptschluß. Als Blutreservoir dieser Art wirken vor allem die Gefäße des Splanchnikusbettes, aber auch andere Teile des "Niederdrucksystems", wie die Lungengefäße.

So sichert die Venomotorik bei Hypovolämie in ziemlich weiten Grenzen die allzu starke Senkung des venösen Druckgefälles und damit des venösen Rückstroms. Freilich verbessert andererseits ein tiefer peripherer Venendruck die Volumensubstitution durch Einstrom aus dem extravasalen Raum nach dem Starling-Schade-Mechanismus.

Damit wurde eine weitere Möglichkeit genannt, mittels derer der Organismus die Hypovolämie auszugleichen versucht. Über die Herkunft der einströmenden Flüssigkeit schreibt BUCHBORN (12): "Es besteht daher kein Zweifel, daß zwar der Flüssigkeitseinstrom in die kapillare Strombahn aus dem unmittelbar an diese angrenzenden Interstitialraum erfolgt, daß aber das quantitativ ausschlaggebende Flüssigkeitsreservoir letztlich doch im ICR zu suchen ist." (ICR ist intracellulärer Raum). Alle Faktoren, die ganz allgemein den Wasserhaushalt des Organismus beeinflussen, sind für die Toleranz gegenüber einem Blut- oder Plasmaverlust von ausschlaggebender Bedeutung. Die Ausgangslage im Wasser- und Elektrolythaushalt ist daher sehr wichtig für das Überleben. Verschiedene Autoren fanden nach Plasmaverlusten auch ohne wesentliche Reduzierung des Glomerulusfiltrats oder der Nierendurchblutung eine Verminderung der Na-Ausscheidung. Es handelt sich hierbei um eine hormonell durch das Nebennierenrinden-Steroid Aldosteron gesteuerte Vermehrung der Na-Rückresorption. Noch deutlicher ist die Antidiurese nach jedem schockauslösenden Ereignis. Dies ist einmal eine Folge der Einschränkung der Nierendurchblutung, der Na-Ausscheidung und der Erhöhung des renalen Hämatokrits, außerdem aber auch durch vermehrte ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen beeinflußt. Eine Zunahme des ADH-Plasmaspiegels beim Menschen konnte BUCHBORN (12) nach Herzinfarkt mit Kollaps oder nach mehrstündigem Orthostasever-

auch nachweisen. Die vollkommene Anurie beim Schock wird dadurch allerdings mit Sicherheit nicht verursacht, (12).

Der Einstrom von Flüssigkeit aus dem Extravasculärraum läßt sich am Absinken des Hämatokritwertes erkennen. Zur rechten Beurteilung des Hämatokrits muß allerdings erwähnt werden, daß seine Aussagefähigkeit sehr beschränkt ist. Der Abfall des Wertes bei Flüssigkeitseinstrom läßt sich nur beobachten, wenn nicht gleichzeitig ein noch stärkerer Plasmaverlust stattfindet. So beobachtet man im Endotoxinschock ein Oedem im Intestinum und in der Lunge und, verbunden damit, Hämokonzentration. Außerdem besteht schon normalerweise ein Unterschied zwischen dem venösen Hämatokrit und dem des Gesamtkörpers, der niedriger liegt. Nach akuten Blutungen und im Schock wird zunächst das venöse oder nur das kapillare Blut eingedickt, so daß die Differenz zwischen Gesamtkörper- und venösem Hämatokrit noch zunimmt (HOPE und VEREL, 43). Die Zellwasseränderungen im Schock bedingen ein veränderliches Erythrocytenvolumen, haben also auch eine Veränderung des Hämatokrits zur Folge (MERRIMAN, YOUNG und GOWDEY, 63). Weiterhin ändern sich die Hämatokritwerte auch noch durch den Auswurf von Speicherblut mit unbekannten Zell-Plasma-Beziehungen. Noch weitere Faktoren verfälschen die Aussage des Hämatokrits. KNISELY, ELIOT und BLOCH (47) nehmen an, daß es bei ausgedehnten Traumen in den Kapillaren verschiedener Strombahnabschnitte zu reversibler Agglutination ohne Vermehrung ihrer Füllung kommt. Bis 4o % der Erythrocyten können so im Kapillargebiet liegen bleiben. Dies wirkt sich auf das übrige Blut im Sinne einer Hämodilution aus.

Das Verhältnis Zellen-Plasma spielt im Schock keine geringe Rolle. Bei eingeschränkter Steigerungsfähigkeit des HMV und vollständiger O_2-Ausschöpfung des Blutes wird der Hämatokrit zum limitierenden Faktor für die Sauerstoffversorgung. Höherer Hämatokrit bedeutet eine pro Volumeneinheit größere Zahl an Sauerstoffträgern. Dafür wird durch die anwachsende Viscosität des Blutes das Stromzeit-Volumen geringer. Es stehen sich also zwei entgegengesetzte Wirkungen gegenüber. In Versuchen fanden CROWELL, FORD und LEWIS (18), daß beim Normalwert des Hämatokrits von 42 % auch die maximale Transportfunktion besteht. Schocktiere, die diesen Wert beibehalten konnten, zeigten daher die beste Resistenz gegen den Eintritt der Irreversibilität.

Was die Herztätigkeit anbelangt, so wurde unmittelbar bei Beginn des Schocks, beim hämorrhagischen Schock sofort im Anschluß an die Blutung, eine Tachykardie beobachtet. Den Mechanismus erklärte WIGGERS (89): nachlassende Vagustonisierung als Reaktion auf Pressoreceptorenentlastung im Sinus caroticus.

Später persistierende Tachycardie hat, nach DAVIS (2o), eine Sympathicusstimulierung als Ursache.

Nach BUCHBORN (12) tritt eine deutliche Verkürzung der Systolendauer auf, als Folge der Pulsbeschleunigung, besonders aber der verringerten Ventrikelfüllung. Dabei wird die Austreibungszeit zu Gunsten der Anspannungszeit verkürzt (BLUMBERGER, 8). Dies ist wohl auch eine der Ursachen für das relative Ansteigen des systolischen Residualblutvolumens im Schock, das auch bei Abnahme der diastolischen Ventrikelfüllung beobachtet wird.

Auch im normovolämischen Schock, z. B. dem Schock durch Bakterientoxine, findet man herabgesetztes Herzminutenvolumen trotz Tachycardie. Im irreversiblen Stadium erreicht der langsamer ansteigende Blutdruck nicht mehr die ursprünglichen Maximalwerte, wegen Myokardschädigungen. Diese bedingen auch ein späterhin reduziertes Schlagvolumen.

Die terminale Bradycardie, die auch nach Vagotomie weiterbesteht (SHARPEY-SCHÄFER, 78), ist wahrscheinlich die Folge einer Asphyxie.

Wie oben erwähnt, ist die Sauerstoffversorgung nicht eine Funktion nur von Blut und Kreislauf, sondern ebenso auch abhängig von der Atmung. Einmal wegen des Gasaustausches, dann aber auch wegen der Regulation der Säuerung des Blutes müssen wir der Atmung unsere Beachtung schenken. Die Säuerung kann die Hämoglobindissoziationskurve verschieben.

Bei Beginn des Schocks steigen Atemfrequenz und Atemtiefe. Sie nehmen mit erschwertem Schock zu. Die auslösenden Impulse kommen aus den Chemoreceptoren am Carotissinus und in der Aorta. Nach NEIL (66) ist der Sauerstoffverbrauch der dort liegenden Zellen pro Gewichtseinheit etwa dreimal so hoch, wie der der Gehirnzellen pro Gewichtseinheit. Die Durchblutung unter Ruhebedingungen ist mit 2ooo ml/1oo g/min. sehr hoch. Kommt es, z. B. infolge einer Blutstase bei Hypotonie, zur Anoxie, so wird eine gewitterähnliche Entladung afferenter Impulse ausge-

löst. Über das Atemzentrum kommt es zu einer Hyperpnoe. Nach BJURSTEDT und COLERIDGE (6) sind wahrscheinlich noch weitere, bisher nicht näher erforschte Mechanismen beteiligt.

Beim Schock wird im Respirationstrakt ein vermehrter Totraum beobachtet. Dies ist vor allem durch einen vermehrten alveolären Totraum bedingt: manche Alveolen werden wohl beatmet, nicht jedoch durchblutet. Die Kapillaren schließen sich, wenn der elastische Druck des umliegenden Gewebes den Kapillarinnendruck übersteigt. Bei Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberschuß erhöht sich der Pulmonalarteriendruck, und umgekehrt. Bei erniedrigter Sauerstoffspannung und erhöhtem CO_2-Druck im Lungenarterienblut kommt es zur Vasodilatation.

Sicherlich spielen auch Atelektasenbildung und Sauerstoff-Diffusionsstörungen, durch ein Lungenödem ausgelöst, eine Rolle. Über die Ursachen der im Schock auftretenden Atemfunktionsstörungen weiß man bisher noch nicht viel.

Die anfängliche Verschiebung des Blut-p_H nach der alkalischen Seite und die Zunahme der arteriellen O_2-Sättigung ist vermutlich eine Folge der Hyperventilation. Bei ausgeprägtem Schock wurde zwar auch O_2-Untersättigung beobachtet; dies aber findet sich nur als Folge einer Beimischung venösen Blutes. Das Auftreten einer allgemeinen Acidose ist das erste Anzeichen für einen anaeroben Stoffwechsel. In diesem Stadium kann nicht mehr genügend Alkali zur Neutralisation der entstehenden Milchsäure durch pulmonale CO_2-Abatmung freigesetzt werden.

D. DIE EINSCHRÄNKUNG DER PERIPHEREN DURCHBLUTUNG DURCH VASOKONSTRIKTION

Zu Beginn eines Schocks beobachtet man, wie erwähnt, eine plötzliche Hypotonie. Die daraufhin einsetzende Vasokonstriktion dient, ebenso wie andere cardiovaskuläre Ausgleichsvorgänge, wie z. B. die Volumenauffüllung, der Kompensation der Oligämie. Dies wird auch vorübergehend erreicht. Auf diese Weise steigt der venöse Rückfluß und damit das Herz-Zeit-Volumen.

Die Vasokonstriktion führt zu einer Abnahme der Durchblutung der einzelnen Organe. Sie tritt an den verschiedenen Organen zu unterschied-

lichen Zeitpunkten und mit abgestufter Intensität auf. Die Reihenfolge, zeitlich und was die Stärke der Konstriktion anbelangt, ist nicht dem Zufall überlassen, sondern stets gleich. Es ergibt sich eine Reihe mit abnehmender Intensität der arteriellen Vasokonstriktion: Nieren-, Haut-, Skelettmuskulatur-, Mesenterial-, Leber- und Milzgefäße.

Die Bedeutung der Zentralisation liegt in der verbesserten Versorgung der beiden für das Leben wichtigsten Organe, Herz und Gehirn, die durch einen ausreichenden arteriellen Mitteldruck gesichert werden muß. Die Herz- und Hirngefäße zeigen keine wesentliche Allgemeinreaktion gegenüber Reizen aus dem Sympathicus oder auf Arterenol. Sie sind daher von der allgemeinen Vasokonstriktion praktisch ausgeschlossen.

Die durch die Vasokonstriktion ausgelöste Minderdurchblutung der Peripherie führt zu zunehmender Hypoxydose im Gewebe. Diese tritt in den verschiedenen Organen entsprechend dem jeweiligen Stoffwechsel früher oder später in Erscheinung. Vermehrt auftretende Metaboliten aus anaerob ablaufenden Stoffwechselprozessen, so etwa Milchsäure, sind Indikatoren dafür.

Die Bedeutung dieser sauren Produkte des anaeroben Stoffwechsels ist besonders in der vasodilatatorischen Wirkung zu sehen. Infolge Vasodilatation steht den zentralen Organen, Herz und Hirn, weniger Blut zur Verfügung; der Kreislauf wird weiter geschädigt.

Nach MIGONE (65) scheinen auch endokrine, hypophysäre wie adrenale, ebenso auch neurovegetative (adrenergische) Reaktionen einen Einfluß auf die Veränderungen des Stoffwechsels im Schock auszuüben.

Die Oxydationsvorgänge in der Zelle spielen sich an den Mitochondrien, im Herzmuskel an den Sarkosomen, unter Mitwirkung sauerstoffübertragender Fermente ab. In der Zelle sind daher die Mitochondrien am empfindlichsten gegen O_2-Mangel. Die erste faßbare Schädigung ist eine Lockerung der Bindung zwischen den Enzymen und ihrer enzymatischen Lokalisation mit einem daraus folgenden enzymatischen Wirkungsverlust. Die Bildung des energieübertragenden Coenzyms ATP ist eingeschränkt. Dadurch wird der Citratcyclus gehemmt, aus dem der Körper einen Großteil seiner Energie schöpft. Die Folge dieses teilweisen Ausfalles ist ein

Anstieg des Milchsäure- und Brenztraubensäurespiegels im Blut.

Das Auftreten metabolischer Störungen ist der erste Beweis für einen gestörtem Stoffwechsel durch anaerobe Vorgänge im Gewebe, also auch der erste Beweis für einen Schock. Freilich ist die Aussagefähigkeit der Werte aus Messungen dieser Störungen nicht sehr exakt, da sie stark von der Meßmethode abhängt. CANNON (14) gibt als solche metabolische Entgleisung z. B. die Reduzierung der Alkalireserve an. BJURSTEDT und COLERIDGE (6) stellten auch bei konstanter künstlicher Beatmung im Schock das Auftreten einer Acidose fest. In der posthämorrhagischen Phase war dabei der endexspiratorische CO_2-Druck erniedrigt. Demnach muß die Acidose eine Folge der Abnahme der Pufferkapazität sein. Es handelt sich also um eine metabolische Acidose. Da bei eingeschränktem Herz-Zeit-Volumen ein Mehrbedarf an O_2 nur durch verbesserte O_2-Ausschöpfung des Blutes gedeckt werden kann, so gibt uns die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz Aufschluß über die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff. Der arterielle O_2-Gehalt bleibt dabei (12) normal bis zum Terminalstadium, wo er absinkt. Der venöse O_2-Gehalt sinkt ab. Je schwerer der Schock ist, desto größer ist die av-O_2-Differenz. Die Ausschöpfung ist in den einzelnen Organen verschieden. Die durchschnittliche periphere O_2-Extraktion beträgt normalerweise 1/5 bis 1/4 des Blutgehaltes. Nach Blutverlust von 1,64 % des Körpergewichtes bei einem arteriellen O_2-Gehalt von 2o,75 Vol.% findet man im Blut der

v.portae 12,52 Vol.%
v.femoralis 7,62 Vol.%,

im venösen Blut der Niere allerdings noch 18,18 Vol.% O_2. (WOOD, MASON, BLALOCK, 9o; ENGEL, HARRISON, LONG, 24).

Die Einschränkung der Durchblutung einzelner Organe

Man kennt, wie erwähnt, eine zeitliche Reihenfolge für das Auftreten der Vasokonstriktion in einzelnen Organen. Auch das Ausmaß der Durchblutungseinschränkung ist bei verschiedenen Stromgebieten sehr unterschiedlich.

1. Die Niere

Zeitlich und wohl auch nach Intensität an erster Stelle steht wohl die Konstriktion der Nierengefäße. Dies läßt sich auch im Versuch mit Arterenol und Adrenalin feststellen. Freilich kommt es auch im schwersten experimentellen Schock dadurch nicht zur vollkommenen Unterbrechung der Nierendurchblutung. Das ist erst dann möglich, wenn der kritische Verschlußdruck von 14 Torr erreicht wird (SELKURT, 76).

Normalerweise erhalten die Nieren etwa 25 % des gesamten HZV. Im Schock kann die renale Fraktion auf minimal o,6 % absinken (LAUSON, BRADLEY und COURNAND, 52).

GREGG (35) untersuchte die Nierendurchblutung in Schockversuchen an nicht narkotisierten Hunden: bei Blutdruckwerten unter 8o mm Hg durch Blutverlust sank die Nierendurchblutung von normal 16o ml/min. auf 31 ml/min. ab. Bei sehr niedrigen Blutdruckwerten war nur noch während der Systole ein Fluß vorhanden. Diese Durchblutungswerte hängen allerdings nicht nur vom Blutdruck ab, sondern werden auch durch eine renale Vasokonstriktion reguliert. Dafür spricht die Beobachtung von CORCORAN, TAYLOR und PAGE (15), die fanden, daß die Nierendurchblutung schon deutlich eingeschränkt ist, während der Blutdruck im übrigen Körperkreislauf noch normal ist. Die "Autonomie" der Nierengefäße ist auch aus der Tatsache ersichtlich, daß die Durchblutung bei einem Blutdruck von 8o - 18o mm Hg von diesem fast unabhängig ist.

In der Niere besteht eine Proportionalität zwischen Durchblutung und Sauerstoffverbrauch. Dieser gleichsinnige Verlauf ist auch im Schock nachweisbar. KRAMER und WINTON (5o) schlossen das aus der Beobachtung, daß sich in der Niere die O_2-Ausschöpfung bei abnehmender Durchblutung kaum ändert, im Gegensatz zum übrigen Organismus. Dies trifft bis zu einem sehr hohen Grad der Ischämie zu (DOLE, EMERSON jr., PHILIPS , HAMILTON, VAN SLYKE, 23), wenn die Durchblutung nur noch ein Viertel der normalen Werte beträgt. Die normale O_2-Ausschöpfung wurde im Tierexperiment von VAN SLYKE, RHOADS, HILLER und ALVING (79) bestimmt. Mit einer Aufnahme von 1,5 - 3,5 Vol.% O_2 aus dem arteriellen Nierenblut wurde ein wesentlich geringerer

Wert gemessen, als für den Gesamtorganismus, der 4 - 6 Vol.% O_2 dem Blut entnimmt. Dies ist deshalb möglich, weil gewöhnlich der hohe renale O_2-Verbrauch durch eine starke Durchblutung gedeckt wird. Möglicherweise nimmt im Schock der Sauerstoffverbrauch infolge einer Verkleinerung des durchströmten Parenchymbezirks ab (BUCHBORN, 12). RASKA (69) fand in vitro durch Renin eine Einschränkung der O_2-Aufnahme, also auch des Verbrauchs. Im Schock wird Renin vermehrt abgegeben. KRAMER (51) sieht im parallelen Verlauf von O_2-Verbrauch und Durchblutung eine Korrelation wie in anderen Organen auch: "Nachdem wir heute wissen, daß der renale O_2-Verbrauch hauptsächlich vom Natriumload und der entsprechenden Natriumrückresorption abhängt, interpretieren wir das seit langem bekannte Phänomen der Durchblutungsabhängigkeit des O_2-Verbrauches in anderer Weise. Die oxydative Energie ist der Preis, der für den aktiven Natriumtransport in den Nierentubuli bezahlt wird. Damit ist die Proportionalität des O_2-Verbrauchs zur Durchblutung geklärt, da letztere aufs engste mit dem Glomerulusfiltrat und dem Natriumload verknüpft ist. Die Proportionalität hört auf, wenn der Druck in der Nierenarterie auf 5o - 6o mm Hg und die Durchblutung auf 3o % der Norm abgesunken ist."

BUCHBORN (12) hält das eben besprochene Phänomen für keine Folge einer anoxischen Gewebsschädigung, da bei einer Anoxie die O_2-Extraktion zunehmen würde. VAN SLYKE (8o) vertritt die Anschauung, daß alle funktionellen und histologischen Details ebenso durch blosse Abklemmung der Art. renalis erhalten werden. Er schließt daraus, daß die Anoxie einen maßgeblichen Faktor der Nierenschädigung im Schock darstellt.

Eine kurzzeitige Unterbrechung oder Einschränkung der Nierendurchblutung zieht, ausgenommen eine vorübergehende Oligurie oder Anurie, keine Funktionsstörungen nach sich (KOLETSKY, DILLON, 48). Erst bei länger fehlender oder mangelhafter Durchblutung kommt es zum Bild der Schockniere. Die Schockniere ist durch Tubulusschädigung und herabgesetztes Glomerulusfiltrat gekennzeichnet. Die Glomeruli, die viel unempfindlicher gegen Anoxie sind, als die Tubuli, zeigen im Schock keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. Als Ursache für das durch den Schock entstandene akute Nierenversagen nimmt man

allgemein die Mangeldurchblutung an, mit wechselnder Bedeutung der dabei auftretenden Teilfaktoren: Hypoxie, Hypovolämie, Hypotonie, Vasokonstriktion und Tubulusschädigung durch toxische Eiweißzerfallsprodukte. Die akute Niereninsuffizienz, die sich bei Menschen oft nach einem Schock entwickelt, kann zur Folge haben, daß harnpflichtige Substanzen nicht mehr ausgeschieden werden und den Körper überschwemmen. Die Harnstoffkonzentration des Serums steigt bis zu Werten von 600 mg% an (KRAMER, 51). Die Urämie ist beim letalen Ausgang des Schocks häufig die Todesursache.

2. Die Haut

Die Hautgefäße gelten als Blutspeicher zweiter oder dritter Ordnung. Im Schock findet man beim Menschen regelmäßig die Konstriktion dieser Gefäße. ZWEIFACH (91) beobachtete bei einer Blutentnahme von 2 % des Körpergewichts einen fast vollständigen Stillstand der sichtbaren Hautdurchblutung, der während des ganzen Schocks anhielt. Die Folge ist beim Menschen das Erblassen und ein Absinken der Hauttemperatur. Es wurden in extremen Fällen nach kardiogenem Schock Hautnekrosen an Finger- und Nasenspitzen gefunden. Hyperthermie bewirkt eine Eröffnung von a.-v.-Anastomosen. Dadurch befindet sich wieder mehr Blut in der Peripherie. Es fehlt daher für die Versorgung der "zentralen" Organe, Herz und Gehirn. In diesem Fall führt die Thermoregulation zu einer erhöhten Schockdisposition.

3. Die Muskulatur

Im Dienste der Zentralisation des Kreislaufes stehen auch die Muskelgefäße. Der Skelettmuskel ist allerdings nicht, wie Haut und Niere, vom autonomen Nervensystem nur mit vasokonstriktorischen, sondern auch mit vasodilatatorischen Sympathikusfasern versorgt. Jeder Ischämie infolge sympathisch ausgelöster Gefäßdrosselung oder mechanischer Stauung folgt eine Vasodilatation. Bei Muskeltätigkeit ist die muskuläre Vasomotorik sehr labil. Bei einem Blutdruck über 40 mm Hg bleibt beim arbeitenden Muskel eine Gefäßkontraktion praktisch aus.

Die Folgen der Hypoxie auf den Muskel selbst sind gekennzeichnet durch einen Abbau der Glykogenspeicher. Die Ursache ist wahrscheinlich eine gesteigerte Kohlenhydratutilisation durch anaerobe Glykolyse. Als Folge davon beobachtet man eine Zunahme der Milchsäure. Es kommt dadurch zur Muskelermüdung bis zur völligen Leistungsunfähigkeit.

4. Der Darm

Nach Schockversuchen fanden wir beim Hund häufig schwere, blutige Darmnekrosen. LILLEHEI (54) gibt an, daß die Messung der Darmdurchblutung in der ersten Stunde des Schocks eine auf nahezu Null abfallende Durchblutung der Art. mesenterica superior zeigte. Die Messung wurde ohne Eröffnung der Gefäße mit elektromagnetischen Flowmetern durchgeführt, der Schock durch Endotoxin, Adrenalin oder Entblutung ausgelöst. LILLEHEI fand in sonst keinem Organ eine so starke Einschränkung der Durchblutung wie in der Mesenterialarterie. Bei hohem Gefäßwiderstand und niedrigem Perfusionsdruck fließt viel Blut durch arteriovenöse Anastomosen, wodurch beim Hund die Schleimhaut umgangen wird. Dies erklärt das Auftreten der Darmnekrosen. Beim Menschen liegen die Anastomosen in der Schleimhaut selbst. Die Submukosa wird umgangen. Die darin liegenden Nekrosen sind daher beim Menschen nicht so auffällig, wie die Nekrosen im Darm des Hundes.

5. Die Leber

Der venöse Rückstrom ist auch durch das von den Lebervenen kommende Blut bestimmt. Bei einem arteriellen Blutdruck von 3o mm Hg sinkt die Blutströmung der Vena hepatica auf 18 %, nach einer Stunde bis auf 13 % des Ausgangswertes (FRANK und Mitarbeiter, 31). Dem voraus geht die Einschränkung des Zuflusses. Die Vasokonstriktion tritt in der mesenterialen Blutbahn erst bei niedrigeren Blutdruckwerten auf, als die in Haut- oder Muskelgefäßen. Die Leber hat wenige vasomotorische Vorgänge, sie zeigt auch keine wesentliche Beeinflussung durch generalisierte Vasokonstriktion. Bei massiven Blutungen im Schock sinkt die Leberdurchblutung proportional dem

Blutdruckabfall (HEINEMANN, SMYTHE und MARKS, 4o). Nach denselben Autoren setzt eine Blutentnahme von 2 - 3 % des Körpergewichtes nach 1o - 2o Minuten bis nach einer Stunde die Leberdurchblutung bis auf 45 - 7o % des Ausgangswertes herab. Größere akute Blutverluste von 32 - 64 % des Gesamtblutvolumens mit arteriellen Blutdrucken von 6o - 7o mm Hg setzen die Leberdurchblutung auf 38 % des Ausgangswertes herab, (HAMRICK und MYERS, 39). Oben wurden bereits die Befunde von FRANK (31) erwähnt, die ein Absinken der Blutströmung der Vena hepatica auf 18 % des Normalwertes bei 3o mm Hg Blutdruck ergaben.

An der Durchblutungsabnahme in der Leber sind beide Lebergefäße, Arteria hepatica und Pfortader, beteiligt, freilich in verschiedenem Ausmaß. Die größere Bedeutung für die Einschränkung hat die Pfortader. (Unter Ruhebedingungen liegt der arterielle Anteil der Leberdurchblutung bei 2o - 25 % (SCHWIEGK, 75); dieser Anteil kann nach SOSKIN, ESSEX, HERRICK und MANN (81) aus bis zu 9o % Arterien- bis zu 9o % Pfortaderblut bestehen.) Versuche von SELKURT und BRECHER (77) zeigten folgendes: Bei Blutentnahme von 3 - 4 % des Körpergewichtes und einem arteriellen Blutdruck von 6o mm Hg geht die Leberarteriendurchblutung auf 55 - 7o % zurück, die der Pfortader aber auf 38 - 46 %. Im Lauf des irreversiblen Schocks steigt der Pfortaderdruck, die Arteria hepatica übernimmt allein die Versorgung. Da die Leberarterie einen großen Teil der Leberversorgung im Schock übernimmt, nach BUCHBORN (12) 8o - 9o % der Leberdurchblutung, und da das Pfortaderblut im Mesenterialkreislauf viel Sauerstoff verloren hat, stützt sich auch schon vor Eintritt der Irreversibilität die O_2-Versorgung fast ausschließlich auf das Blut der Art. hepatica. Über die Ausschöpfung des Blutes sagten SELKURT und BRECHER (77) aus. Bei hämorrhagischem Schock nahm der O_2-Gehalt der Art. hepatica um 8 %, der der Pfortader, infolge O_2-Abgabe im Mesenterialkreislauf, um 52 % ab.

Obwohl also die Leber nur in geringem Maße zur Vasokonstriktion fähig ist, kann es doch zur Hypoxie kommen, infolge des eingeschränkten HZV und der vermehrten mesenterialen O_2-Ausschöpfung des Pfortaderblutes im Schock. Bei Blutdrucken von 6o - 7o Torr konnte zwar im Schock noch eine volle Kompensation der Minderdurchblutung durch

erhöhte O_2-Ausschöpfung beobachtet werden. Jedoch ist dieser Ausweg dadurch sehr beengt, daß schon gewöhnlich in der Leber der Sauerstoff fast völlig extrahiert wird.

Die Schädigung der Leber als Zentralorgan des Stoffwechsels ist wegen der daraus folgenden metabolischen Dekompensation für den weiteren Schockverlauf von großer Bedeutung. Aber wohl ebenso wichtig ist die Schädigung der Leber als ein Hauptsitz des RES. Wenn auch die Bedeutung der einzelnen Faktoren, der metabolischen, zirkulatorischen, toxischen wie auch der infektiösen, noch weitgehend unbekannt ist, so weiß man doch, daß alles, was die Leberversorgung aufrechthält, einen gewissen Schutz gegen den Eintritt der Irreversibilität darstellt.

6. Das Herz

Die Zentralisation des Blutkreislaufes kommt in erster Linie dem Herzen und dem Gehirn zugute. Der coronare Strömungswiderstand ist bestimmt durch die Differenz zwischen intravasalem und intramuralem Druck, die einander entgegenwirken, und die beide im Schock erniedrigt sind. Durch Tachykardie sind Systole und Diastole verkürzt, wodurch die Füllung der Coronargefäße noch erschwert ist. Die Tachykardie bewirkt einen gesteigerten O_2-Verbrauch. In späteren Stadien des Schocks fällt die Arbeitsleistung stärker ab als die O_2-Ausschöpfung, d.h. der Wirkungsgrad des Herzens wird verschlechtert. Die Regelgröße für die vasomotorische Steuerung ist der Sauerstoffbedarf. Die Regulation richtet sich, nach KATZ, KATZ und WILLIAMS (46), nach dem venösen O_2-Gehalt im Coronarsinus. Die Vasodilatation der Coronargefäße bei Hypoxie findet man sowohl im normo- als auch im hypovolämischen Schock. Die Dilatation kann stundenlang durch Hypoxie aufrechterhalten werden. Fehlt diese Reaktion, bei fortgeschrittener Coronarsklerose etwa, so bedingt dies eventuell eine schlechte Prognose infolge Herzversagens.

Der linke Ventrikel verbraucht bei körperlicher Ruhe 7,5 - 1o ml O_2/1oo g/min. Dabei beträgt der Coronardurchfluß 8o ml/1oo g/min. Die arteriovenöse O_2-Differenz des Coronarblutes beträgt 12 Vol.% O_2 gegenüber 3 - 5 Vol.% O_2 für den Gesamtorganismus. So werden bis

zu drei Viertel des Sauerstoffes dem Blut entnommen. Das venöse Blut im Coronarsinus ist zu 25 - 30 % mit O_2 gesättigt, das venöse Mischblut noch zu 70 %. Diese beim Hund gemessenen Verhältnisse treffen wir auch am Menschen an. (GREGG,(36); MEESMANN und SCHMIER (62); LOCHNER, MERCKER und SCHÜRMEYER (56)) Die ersten Metaboliten, die im experimentellen hämorrhagischen Schock den O_2-Mangel anzeigen, bei einem O_2-Verbrauch von 5 - 8 ml O_2/100 g/min. treten bei einer Sauerstoffsättigung des Coronarsinusblutes von nur 2 % auf (BRETSCHNEIDER, 10). Bei arterieller Hypoxie liegt dieser Grenzwert höher, nämlich bei 5 - 7 % Sauerstoffsättigung (BRETSCHNEIDER, FRANK, KANZOW und BERNARD, 11). GREGG (35) gibt an, daß die mittlere Coronardurchblutung bei Hunden während Entblutung von 35 ml/min. auf 10 ml/min. absinkt. Sie steigt während der Phase der Hypotonie allmählich wieder auf 20 ml pro Minute.

Die Bradykardie im terminalen Stadium des Schocks wird durch eine erhöhte Kaliumkonzentration im Serum ausgelöst. Kalium, das bei jeder Hypoxydose, Acidose und im Zusammenhang mit Eiweißkatabolismus aus den Zellen austritt, ist im Schock nahezu immer erhöht. Bei Ausfall der renalen Elimination kann es zu einem für die Herztätigkeit kritischen Anstieg des Kaliumspiegels im Blut kommen.

7. Das Gehirn

Zentralnervöse Schädigungen durch hypoxische Stoffwechselstörungen im Gehirn sind für den Schockverlauf gewöhnlich nicht richtungsweisend, da das Hirn Nutznießer der Kreislaufzentralisation ist. Deshalb zeigt es auch im Schock länger als die übrigen Organe einen normalen Gehalt an energiereichen Phosphaten (KOVACH und FONYO, 49). Die Hirngefäße nehmen an der neurogenen (neurohumoralen) Steuerung nicht teil, kontrahieren sich also nicht wie die übrigen Gefäße. Die Gehirndurchblutung wird im wesentlichen von der CO_2- und O_2-Spannung und vom Blutdruck bestimmt. Versuche zeigten eine lineare Beziehung zwischen Druck und Durchblutung. Bei stärkerem Blutdruckabfall ändert sich das Verhältnis allerdings zugunsten der Durchblutung, weil durch steigenden CO_2-Druck in Blut und Hirngewebe eine Vasodilatation erfolgt. Hyperventilation mit starker CO_2-Abatmung kann hier eine kritische Einschränkung der Gehirndurchblutung ver-

ursachen. KOVACH und FONYO (49) fanden in Versuchen eine linear zur Durchblutungsabnahme beim ischämischen Schock zunehmende arteriovenöse Sauerstoffdifferenz im Blut des Gehirns. Bei starken Blutdrucksenkungen vermag die verstärkte O_2-Ausschöpfung, die sich durch eine erhebliche Senkung der O_2-Sättigung des venösen Blutes anzeigt, die Ischämie nicht zu kompensieren. So kann es im Schock bei Druckwerten unter 7o mm Hg durch Sauerstoffmangel und mangelhaften Abtransport von Stoffwechselprodukten zu irreversiblen Hirnschädigungen kommen. Die Kreislaufzentralisation ist eine für das Hirn notwendige Regulation, da das Hirn wegen seines hohen Glukose- und Sauerstoffverbrauchs sehr empfindlich ist. Bei einer normalen Durchblutung von 55 ml/1oo g/min. deckt das Gehirn seinen Sauerstoffbedarf von 3,7 ml O_2/1oo g/min. und Glucosebedarf 5,6 mg/1oo g/min. leicht. Bei einer Durchblutung von nur 3o - 35 ml 1oo g/min. muß es sich schon einer maximalen O_2-Extraktion bedienen. Ist im Schock die Durchblutung aber auf 2o - 25 ml/1oo g/min. mit einer Sauerstoffaufnahme des Gehirns von 2 ml O_2/1oo g/min. abgesunken, so tritt Bewußtlosigkeit ein. Dadurch könnte auch das Atem- oder Vasomotorenzentrum geschädigt werden. Freilich ist das Vasomotorenzentrum, etwas weniger das medulläre Atemzentrum, widerstandsfähiger gegen Hypoxie als es die meisten anderen Strukturelemente des Gehirns sind (HEYMANS, BOUCKAERT, JOURDAN, NOWAK und FARBER, 42; ALEXANDER, 2; BERNTHAL und WOODCOK, 5). Die Erregbarkeit des Vasomotorenzentrums, ebenso auch der peripheren Kreislaufsteuerung nimmt gewöhnlich auch im fortgeschrittenen Schock nicht ab.

E) DIE BEDEUTUNG DER ABWEHRSYSTEME DER LEBER FÜR DEN SCHOCK

Wie oben besprochen spielt die Leber wegen ihrer verschiedenen Aufgaben eine wesentliche Rolle im Ablauf des Schocks. Sicher wird der Schock nicht durch eine einzelne Störung zur Irreversibilität gebracht, sondern durch ein Zusammenspiel hämodynamischer, metabolischer und toxischer Faktoren, durch deren Einwirkung sich verschiedene Circuli vitiosi ausbilden. Häufig imponiert im Schock der stark abgefallene Blutdruck. CROWELL (19) machte Versuche, in denen er das Ausmaß und die Dauer einer hämorrhagisch bedingten Hypotonie variierte. Er stellt dabei fest, daß die Sterblichkeit weniger damit korreliert ist, als mit

dem geschätzten kumulativen O_2-Defizit.

Der Schock, vom Beginn der Mangeldurchblutung an bis zum letalen Ausgang, ist noch nicht bis in alle Einzelheiten aufgeklärt. Man kann jedoch feststellen, daß der Leber eine zentrale Stellung im Schockgeschehen zukommen muß. Man weiß, daß alles, was die Leberversorgung aufrecht erhält, einen gewissen Schutz gegen die Irreversibilität bedeutet. WAYNE, WEIR, BARNES, JOYNER, TUTTLE, LIDE und GREEN (87) sprachen von einer nicht näher definierbaren Schutzwirkung des intakten Leberstoffwechsels gegenüber der Irreversibilität. Dagegen fand LILLEHEI (54), daß die isolierte Durchströmung des Darms, nicht aber der Leber von Hunden im hämorrhagischen Schock den Eintritt der Irreversibilität verhindert. Auch FRANK, SELIGMANN und FINE (32) stellten jedoch im Gegensatz zu LILLEHEI fest, daß die Entwicklung der Irreversibilität im hämorrhagischen Schock durch eine gekreuzte Durchblutung der Leber verhindert werden kann. Diese Durchblutung muß, beginnend am Anfang der Schockperiode, mit einer ausreichenden Menge arteriellen Blutes durchgeführt werden.

Bei allen Schockarten tritt infolge der ungenügenden Gewebedurchblutung eine Anhäufung von Metaboliten auf, und es kommt zu einem Mangel an Substraten. Dadurch wird auch das RES geschädigt. Durch den Leberstoffwechsel entstandene spezifisch toxische Verbindungen mit einem besonderen Einfluß auf den Schockverlauf ließen sich nicht nachweisen (BUCHBORN, 12). Es fehlt aber wegen der Schädigung des RES die laufende Entgiftung der kontinuierlich aus dem Darm in den Portalkreislauf einmündenden Endotoxine der Darmflora. Durch die mengenmäßige Zunahme ist das Endotoxin schließlich in der Lage, den Kreislauf weiter zu stören. Dadurch wird eine ausgedehntere Schädigung des RES gefördert. Der Schock wird durch diese Vorgänge also perpetuiert (GILBERT, 34). HALPERN (38) versuchte durch Tierexperimente die Ansicht zu widerlegen, daß die Schädigung des RES die Ursache der beschriebenen Vorgänge ist. Durch Injektion von Mykobakterien wurde die Aktivität des RES um 2oo % auf maximal 3oo % erhöht. Trotzdem konnte unter diesen Umständen schon 1/1oo der normalerweise letalen Endotoxindosis ein Versuchstier töten. Die Toleranz gegenüber Endotoxin kann also auch bei gesteigerter Aktivität gesunken sein. FINE (26 a) wies indes darauf hin, daß es sich hierbei um eine Steigerung der Phagocytose, nicht aber der entgiften-

den Funktion handelt. Erstere fand FINE häufig noch erhalten, wenn letztere schon verloren gegangen war. Dadurch kommt es zur Anhäufung von gewöhnlich in der Leber entgifteten Toxinen mit kreislaufschädigender Wirkung.

In diesem Zusammenhang wurde von FINE (26 b) die Bedeutung der Endotoxine untersucht. FINE zeigte, daß es sich bei den Toxinen um Endotoxin handeln muß: Aus Schockblut von Hunden und Kaninchen wurde ein normal nicht darin vorkommendes Lipopolysaccharid isoliert. Es hat die biologischen Eigenschaften von Endotoxinen und zeigt in gereinigter und angereicherter Form dieselbe Toxizität auf Testtiere, wie Schockblut.

Ein Schock nach einstündigem Verschluß der Art. mesenterica superior führt gewöhnlich innerhalb einiger Stunden zum Tod. FINE (26 b) beobachtete, daß dies durch Vorbehandlung mit oralen Gaben von nicht resorbierbaren Antibiotica verhindert werden kann. Auch JAKOB und Mitarbeiter (44) sahen in der oralen Vorbehandlung mit nicht resorbierbaren, insbesondere gegen gramnegative Erreger wirksamen Antibiotica eine Methode, die den Eintritt der Irreversibilität beim Schock verhindern konnte. LILLEHEI (54) konnte die Schutzwirkung der oral zugeführten Antibiotica allerdings nicht feststellen.

Die Antibiotica werden ausschließlich bei oraler Verabreichung wirksam. Daraus schließt FINE (26 b), daß das Endotoxin aus den Darmbakterien kommt. Die nicht resorbierbaren Antibiotica hemmen nämlich vorwiegend die Darmflora.

Es stellt sich uns die Frage, wie die Endotoxine in die Leber kommen. Die Invasion durch Bakterien aus dem Darm kann ein normaler Vorgang sein, wobei nur die Entgiftung im Schock verzögert ist. Es kann sich aber auch um eine durch erhöhte Darmpermeabilität bedingte Resorptionssteigerung für verschiedene toxische oder bakterielle Darminhaltsstoffe handeln. FINE (27) zeigte mit radioaktiv markierten Colibakterien, daß die Bakterien der Darmflora in der Lage sind, unter den im Schock gegebenen Bedingungen, eine makroskopisch intakte Darmwand zu permeieren. Durch die Vena portae gelangen sie in die Leber.

Die Gefäßwirkung der Endotoxine erfolgt nicht direkt, sondern über Blutbestandteile. Nach SPINK (82) ist der wichtigste humorale Faktor der

initialen Phase wahrscheinlich Histamin, das freigesetzt wird.

Noch 48 Stunden nach einem durch Transfusion behobenen reversiblen Schock wird ein Hund von $^{1}/100000$ der normalerweise letalen Dosis von Bakterientoxinen getötet. Dies wird auf eine Abwehrschwäche zurückzuführen sein (SCHWEINBURG und FINE, 72).

Die Ursache könnte (BUCHBORN, 12) auch im Absinken des Properdintiters im Serum liegen. Properdin wirkt baktericid und virusneutralisierend. Seine Bildungsstätte ist das Knochenmark. Es ist gut denkbar, daß infolge der Hypoxie enzymatisch katalysierte Reaktionen auf dem Weg der Properdinsynthese gehemmt sind.

Die Abwehrfähigkeit des RES, das zum großen Teil in der Leber lokalisiert ist, wurde von FINE (26 b) untersucht.

a) Nach intravenöser Injektion von Bakterien konnten gesunde Tiere die Bakteriämie innerhalb von sechs Stunden abbauen. Nach 24 Stunden waren weder in der Milz, noch in der Leber Bakterien nachzuweisen.

b) Tiere im reversiblen Schock konnten ebenfalls die Bakteriämie in sechs Stunden beseitigen. Nach 24 Stunden stellte sich aber eine Septicämie ein, die in ein bis vier Tagen zum Tode führte. Dann konnten in Blut, Leber und Milz Bakterien nachgewiesen werden. (SCHWEINBURG, FRANK und FINE, 73).

c) Tiere im irreversiblen Schock waren überhaupt nicht in der Lage, die Bakteriämie zu beseitigen. Bei der Hälfte der Tiere war nach drei bis vier Stunden eine Vermehrung der Bakterien im Blut zu beobachten.

Noch weitere Versuche von FINE (26 b) bestätigen die Annahme, daß die Störung der Entgiftungsfunktion, die hauptsächlich im RES in der Leber, aber auch z. B. in der Milz lokalisiert ist, eine bedeutende Rolle für den Eintritt der Irreversibilität spielt, wenn auch BUCHBORN (12) schreibt: "So läßt sich zusammenfassend feststellen, daß weder abnorme, besonders hepatogene Metaboliten, noch spezielle Toxine und ebensowenig ein zweifellos vorhandener Defekt in den hepatischen Entgiftungsfunktionen (z.B. gegenüber vasoaktiven Substanzen wie Ferritin (VDM) für den Übergang des Schocks in die Irreversibilität verantwortlich sind." Die Versuche von

FINE wurden an Kaninchen, bezw. Hunden durchgeführt, deren Abwehrkraft durch einen reversiblen zweistündigen Schock geschwächt war. Ihre Empfindlichkeit gegen Endotoxin liegt 1oo ooo mal höher als die gesunder Tiere. Dasselbe gilt für die Transfusion des Blutes eines irreversibel geschockten Tieres, oder für die intraperitoneale Injektion von Leberhomogenat eines im irreversiblen Schock gestorbenen Tieres. Ein gesunder Hund erlitt dadurch keinen Schaden, während Hunde, die schon vor dieser Transfusion bzw. Injektion einen reversiblen Schock hatten, starben.

IV. ERGEBNISSE DER BLUTGASMESSUNG BEIM ENDOTOXINSCHOCK

Wir kennen verschiedene Faktoren, die einen Schock auslösen können: Grosser Blutverlust, ausgedehnte Traumen, Endotoxininjektion usw. Aus Kapitel III geht hervor, daß der Schock, wenn er einmal zustande gekommen ist, weitgehend unabhängig von der Ätiologie ist. Die Aussagen über den Schock mit einer bestimmten Auslösungsursache gelten daher auch für den Schock mit anderer Ätiologie.

A) VERSUCHSANORDNUNG UND -DURCHFÜHRUNG

Bei unseren Versuchen wurde der Schock durch intravenöse Injektion von Endotoxin, Histamin oder Kallikrein ausgelöst. Das Gewicht der verwendeten Hunde lag zwischen 4,7 und 21 kg, wobei der Großteil um 1o kg wog. Die Tiere wurden mit Pernocton (o,5 ml/kg) leicht narkotisiert.

49 Versuche führten wir unter Verwendung von Endotoxinen verschiedener gramnegativer Bakterien, Salmonella abortus equi, Escherichia coli, Proteus, durch. Wir injezierten von Proteusendotoxin Mengen von 5oo - 6ooγ/kg, Escherichia-coli - Endotoxin 5oo - 55o γ/kg, Endotoxin von Salmonella 2oo - 5oo γ/kg (2oo; 25o; 3oo; 35o; 4oo; 5oo γ/kg). In zwei Versuchen gaben wir an Histamin 4oo bzw. 5oo γ/kg. Außerdem beobachteten wir die Blutgasverhältnisse nach Injektion von Kallikrein (zwischen 15 und 9o E/kg).

In weiteren Versuchen untersuchten wir den Blutgasgehalt im Schock nach Vorbehandlung mit 5o mg Cortison.

Auf intravenöse Injektion eines Proteinaseninhibitors stieg bei Schockhunden der Blutdruck viel stärker an, als dies bei Flüssigkeitsersatz geschah. In Anbetracht des günstigen Effekts dieses Proteinaseninhibitors auf den Blutdruck im Schock interessierte uns die Möglichkeit einer eventuellen Beeinflussung der Blutgasverhältnisse. Wir gaben jeweils 1o ooo - 2o ooo E/kg Proteinaseninhibitor intravenös. Die Injektionen wurden jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten gegeben: vor dem Schock; direkt im Anschluß an die Endotoxininjektion; eine, zwei, drei bzw. vier Stunden danach.

Das Blut wurde unter anaeroben Bedingungen den auf dem Rücken liegenden narkotisierten Hunden entnommen. Dazu waren Kunststoffkatheder in die Art. femoralis bzw. die Vena cava caudalis eingelegt. Der Blutdruck wurde blutig an der Art. carotis communis gemessen.

Der Blutgasgehalt wurde mit der Methode nach VAN SLYKE (s. II A 2 a) ermittelt.

B) DIE ERGEBNISSE

ALBERS, BRENDEL und USINGER (1) fanden bei nicht narkotisierten Hunden sehr voneinander abweichende Werte für O_2- und CO_2-Gehalt des Blutes. Zusammenfassend ergibt sich, daß die arterielle Sättigung beim Hund ausserordentlich labil ist. Auch bei unseren narkotisierten Hunden konnten wir sehr große Unterschiede des Blutgasgehaltes beobachten.

Art. Blut	CO_2	O_2
Mittelwert	46 Vol.%	16,8 Vol.%
Maximum	55,62 Vol.%	26,54 Vol.%
Minimum	27,37 Vol.%	7,32 Vol.%
Ven. Blut		
Mittelwert	49,6 Vol.%	12,3 Vol.%
Maximum	57,08 Vol.%	18,27 Vol.%
Minimum	34,06 Vol.%	5,67 Vol.%

Tabelle: Blutgasgehalt leicht narkotisierter Hunde

Wegen der großen Schwankungsbreite der Blutgaswerte schon im Ausgangsstadium muß auch im Schock mit stark variierenden Werten in denselben Schockphasen gerechnet werden. Wir werden daher in der Diskussion das Schwergewicht auf den Verlauf der Blutgaswerte legen.

1. Endotoxininjektion

Unmittelbar nach der Injektion des Endotoxins beobachteten wir eine kurzzeitige Apnoe, auf die eine starke Frequenzsteigerung der Atmung folgte. Diese Hyperventilation setzte gleichzeitig mit dem Abfall des Blutdruckes ein.

In Abbildung 1 erkennt man einen starken Abfall des arteriellen CO_2-Spiegels gleich im Anschluß an die Endotoxininjektion. Der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes steigt. Diese Veränderungen sind Folgen der Hyperventilation. Wenige Minuten nach Injektion des Endotoxins ist der venöse O_2-Gehalt stark abgesunken. Der vergrößerte Stoffwechsel mit einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch infolge vermehrter Atemarbeit kann diese Änderung des venösen Sauerstoffspiegels alleine nicht erklären. Die Ursache wird wohl auch in einer Einschränkung des HZV zu suchen sein, die eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung des Blutes nötig macht. Dem entspricht auch die im venösen Blut anfangs viel weniger als im arteriellen Blut ausgeprägte Abnahme der Kohlensäure. Eine weitere Erklärung gibt uns eine möglicherweise eintretende Zumischung von venösem Blut, das aus Depots ausgeworfen wurde.

Der niedrige Blutdruck löst, u. a. über die Pressoreceptoren in Aortenbogen und Carotissinus, Regulationsmechanismen aus. Sie ermöglichen, z. B. durch eine periphere Vasokonstriktion, den Anstieg des Blutdruckes. Die Folge dieser Reaktionen ist die Durchblutungsabnahme aller Gewebe außer in Herz und Hirn. Der venöse O_2-Gehalt verändert sich wieder in Richtung auf den Normalwert hin, vielleicht, weil nach Auspressung der "Blutspeicher" wieder mehr Blut zum Gastransport zur Verfügung steht als in der ersten Phase des Schockgeschehens. Die wieder vergrößerte Menge an zirkulierendem Blut könnte auch den Abfall des venösen CO_2-Gehalts erklären; Die produzierte Kohlensäure wird von einer größeren Menge Blut abtransportiert. Auch der steigende Blutdruck spricht nicht gegen eine gewisse Auffüllung des Kreislaufs, die aber sicher nicht die ursprünglichen Werte erreicht.

Die Hyperventilation läßt nun nach, wie man auch am weniger steilen Abfall des CO_2-Gehalts im Arterienblut erkennt. Die weiterhin anhaltende Senkung ist sicher z. T. durch saure Metaboliten bedingt, die

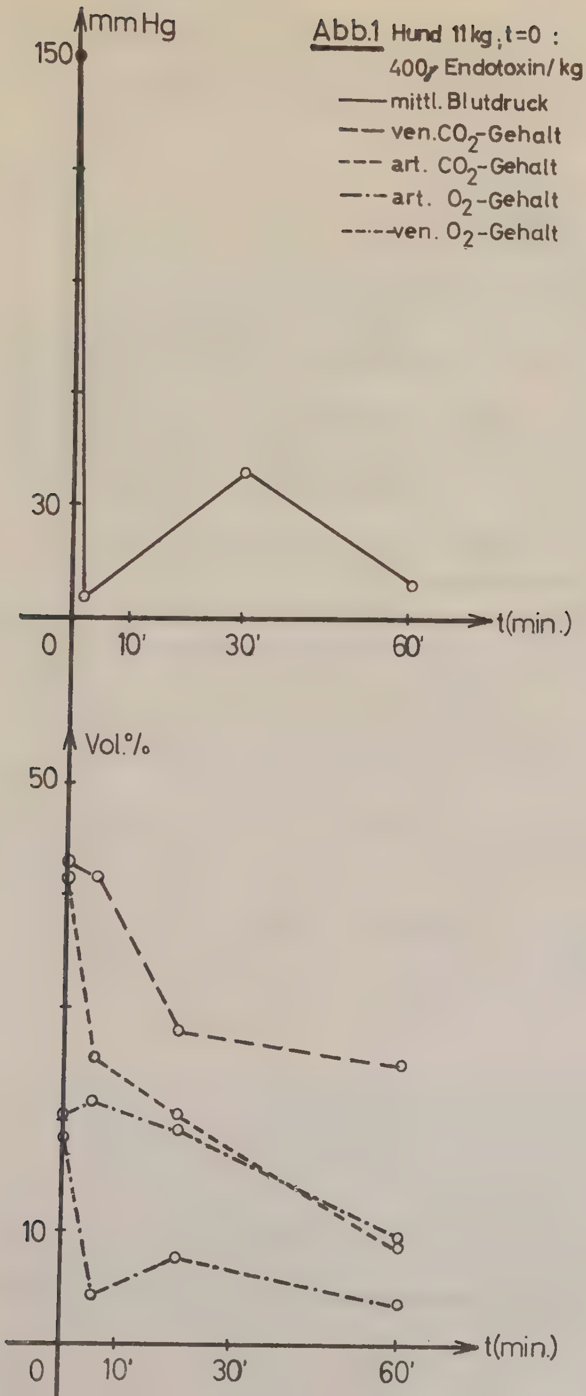


Abb.1 Hund 11 kg; t=0 :
400γ Endotoxin/kg
mittl. Blutdruck
ven. CO_2-Gehalt
art. CO_2-Gehalt
art. O_2-Gehalt
ven. O_2-Gehalt
mmHg
150
30
0
10'
30'
60'
t(min.)
Vol.%
50
10
0
10'
30'
60'
t(min.)

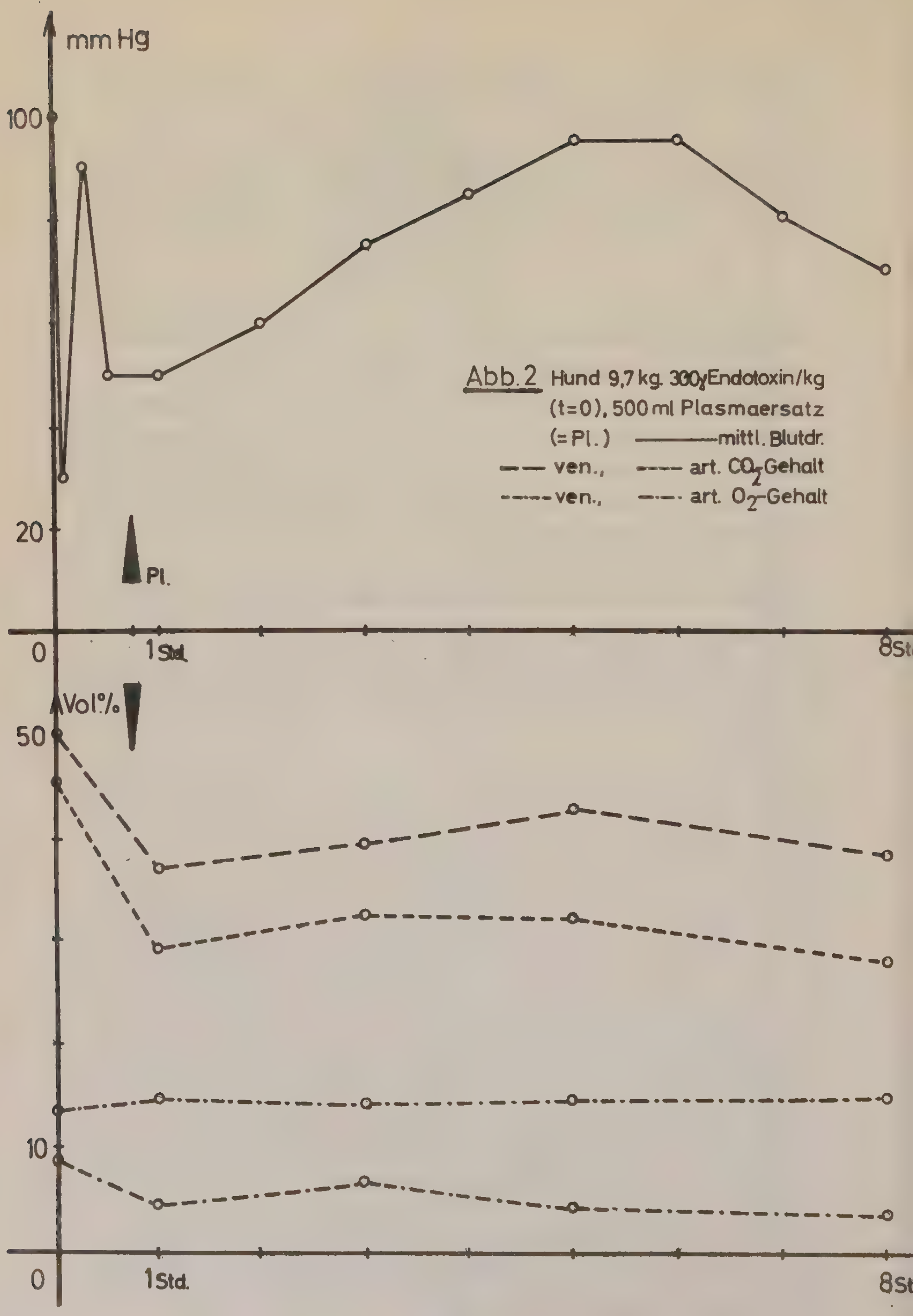


Abb. 2 Hund 9,7 kg. 300γ Endotoxin/kg (t=0), 500 ml Plasmaersatz (= Pl.) ——— mittl. Blutdr.
— — ven., ----- art. CO_2-Gehalt
------ ven., —·—· art. O_2-Gehalt

im anaeroben Stoffwechsel entstehen. Sie übersäuern das Blut und verschlechtern seine Aufnahmefähigkeit für CO_2. Die Metaboliten verursachen auch durch Gefäßdilatation den erneuten Blutdruckabfall.

Die weitere Abnahme des arteriellen O_2-Gehalts ist vermutlich auf ein Lungenödem zurückzuführen, das beim Endotoxinschock nicht selten beobachtet wird. Bei schlecht durchbluteter Lungenoberfläche ist nämlich die O_2-Aufnahme in der Lunge beeinträchtigt, die CO_2-Abgabe bleibt erhalten (13). Der Versuch des Organismus, seinen Sauerstoffbedarf zu decken, hat ein Absinken des venösen O_2-Gehaltes zur Folge.

Der Hund, dessen Blutgasverlauf Abbildung 1 zeigt, starb nach einem 90minütigen Schock. An den meisten Versuchstieren beobachteten wir die Symphtome eines Lungenödems.

Die Blutgaswerte in Abbildung 2 schwanken nicht extrem. Dies läßt sich vielleicht auf die relativ kleine Endotoxinmenge zurückführen. Außerdem konnte durch eine Plasmaexpander-Infusion der ursprüngliche Blutdruck vorübergehend fast wieder erreicht werden. Aber auch hier erkennen wir die Zunahme der O_2-Extraktion durch Zunahme des arteriellen und Abnahme des venösen Sauerstoffgehaltes. Ebenso findet man wieder den Abfall des arteriellen und venösen Kohlensäuregehaltes.

In Abbildung 3, die uns das Verhalten der p_H-Werte im Schock zeigt, sind die Gasgehalte nur des arteriellen Blutes eingezeichnet. Auch hier fällt das anfangs gegenläufige Verhalten von CO_2 und O_2 auf, das auf die Hyperventilation zurückgeht. Wie in den übrigen Versuchen - ausgenommen die Fälle von Lungenödem mit verringerter O_2-Aufnahme - werden die ursprünglichen O_2- und CO_2-Werte bis zum Terminalstadium nicht mehr erreicht.

Infolge der Hyperventilation mit Abatmung der Kohlensäure kommt es nach Injektion des Endotoxins zu einem Anstieg des p_H-Wertes, d. h. zur Alkalisierung. Die folgende periphere Vasokonstriktion führt in verschiedenen Organen zu Sauerstoffmangel und anaerobem Stoffwechsel. Die dabei entstehenden sauren Metaboliten senken die p_H-Kurve wieder beträchtlich. Die zunehmende Säuerung des Blutes ist auch mitverantwortlich für den weiter abnehmenden CO_2-Gehalt.

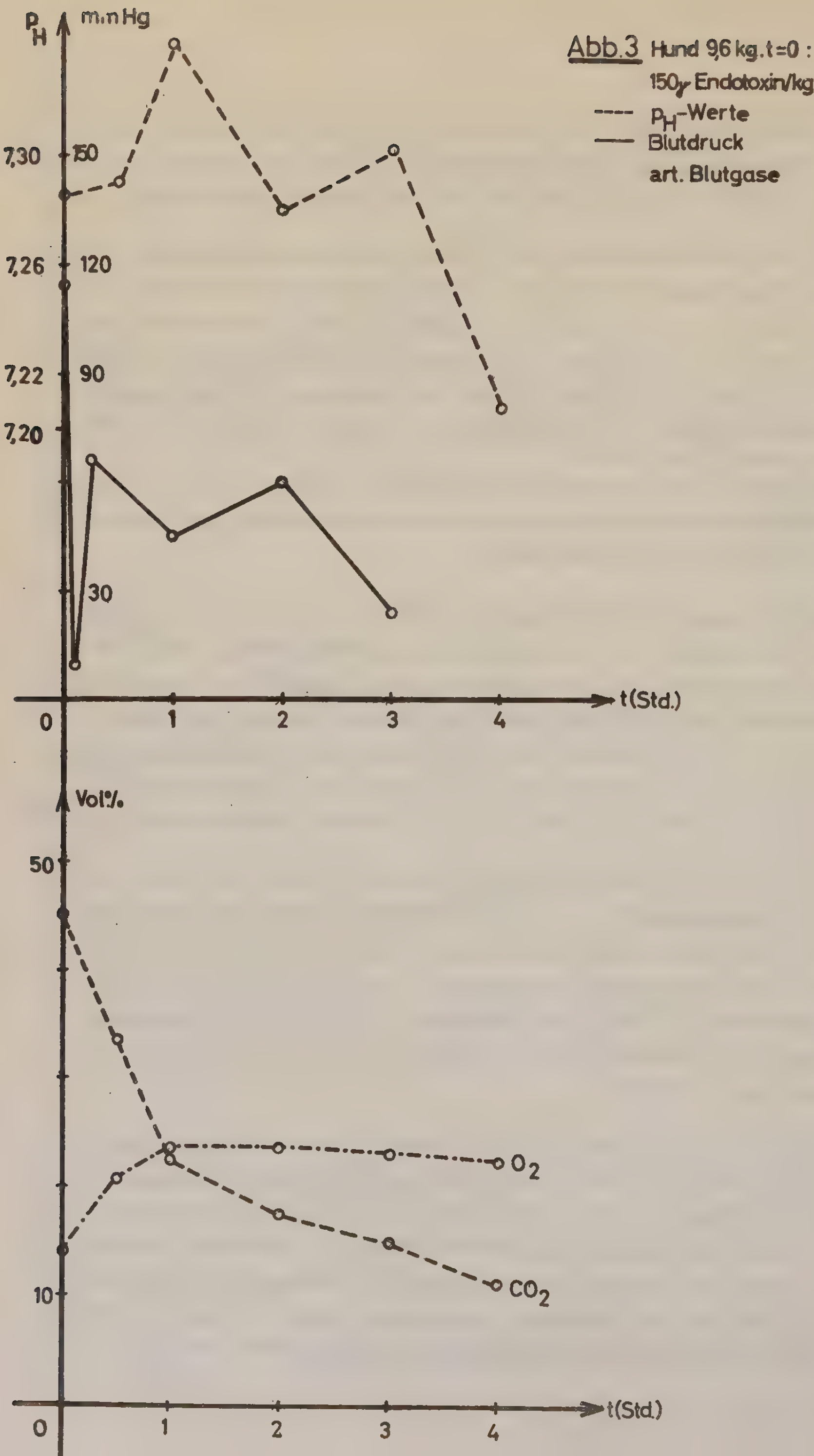


Abb.3 Hund 9,6 kg. t=0 :
150γ Endotoxin/kg
---- p_H-Werte
— Blutdruck
art. Blutgase
p_H
mmHg
7,30
7,26
7,22
7,20
150
120
90
30
0
1
2
3
4
t(Std.)
Vol%
50
10
O_2
CO_2

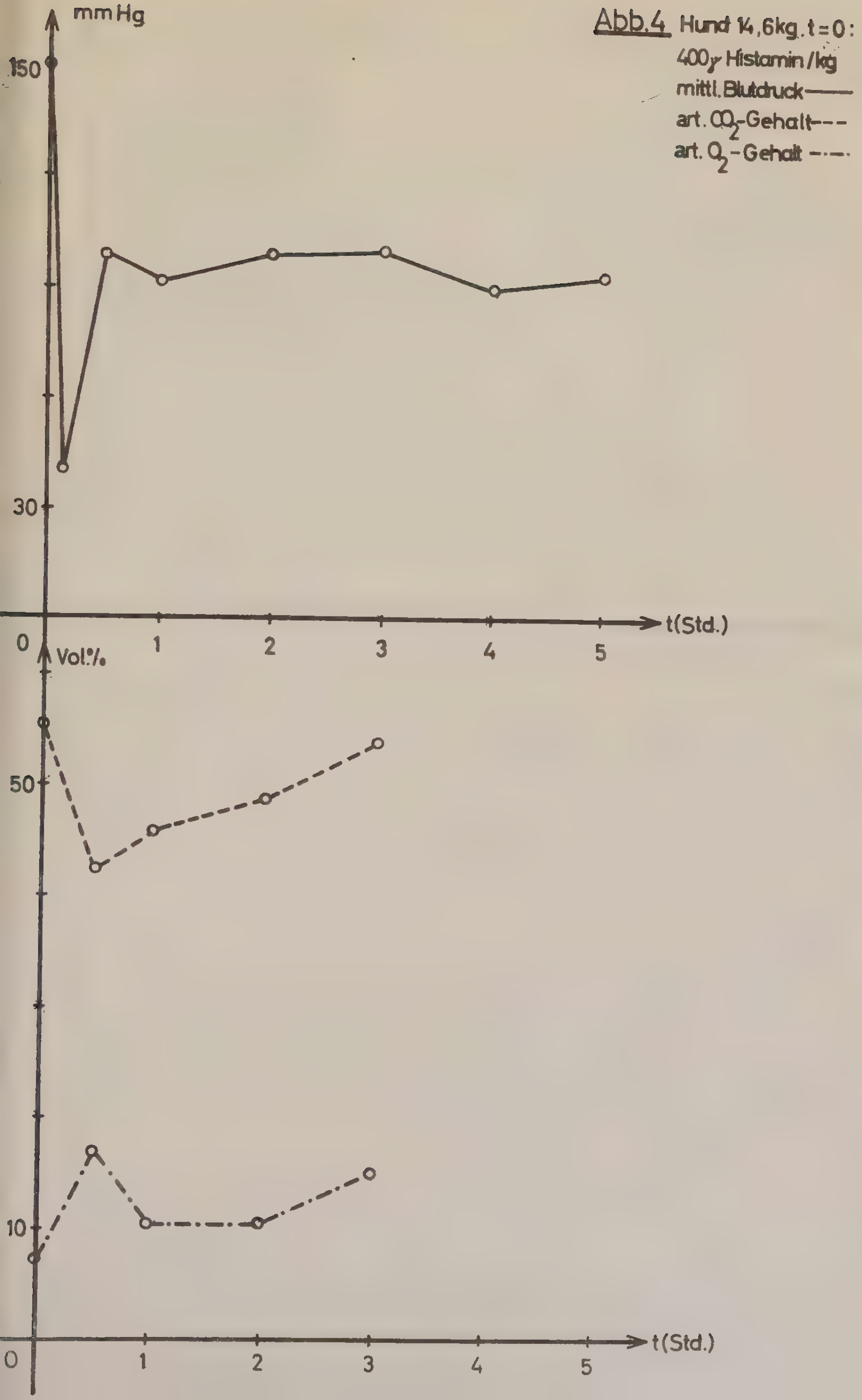
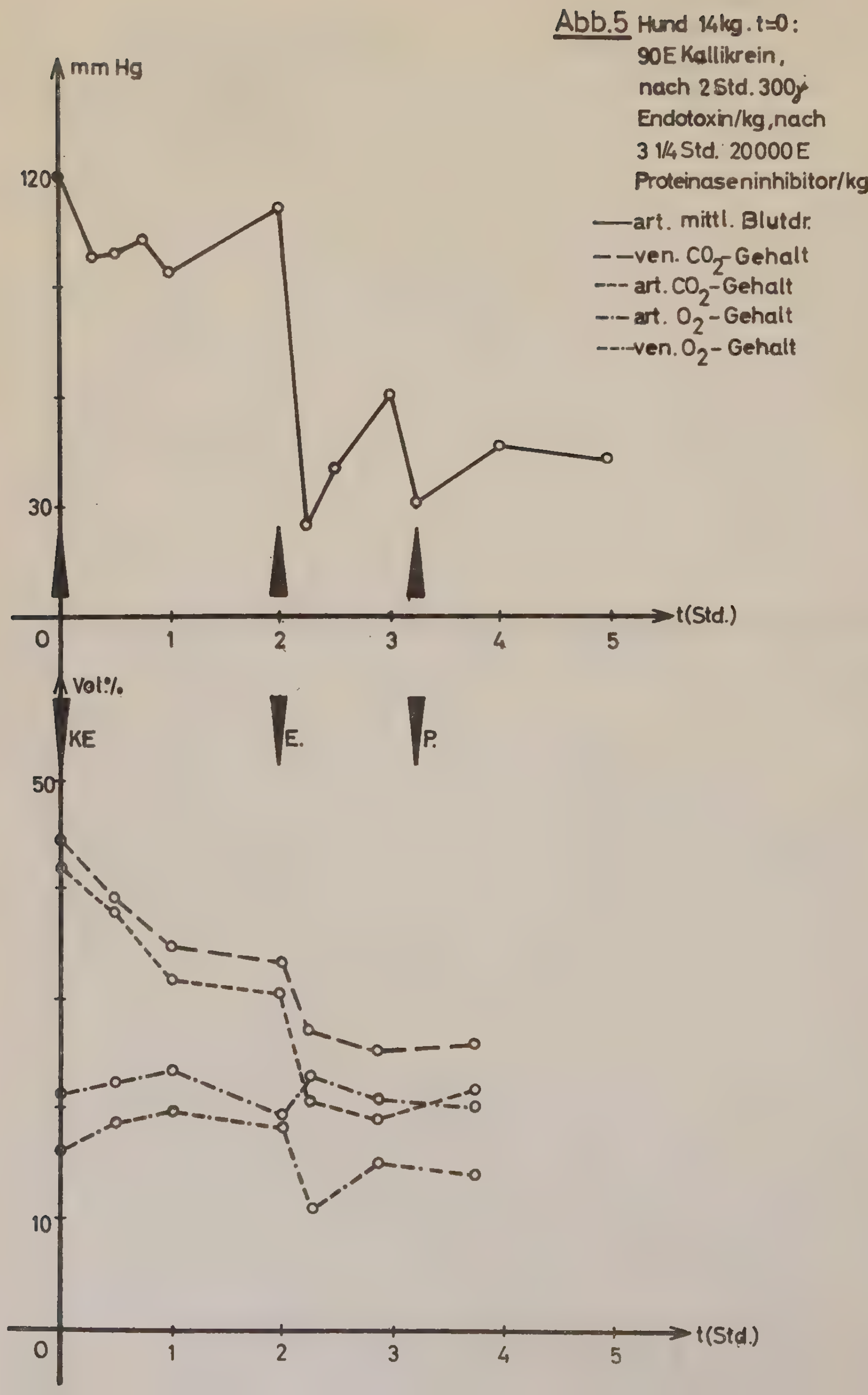
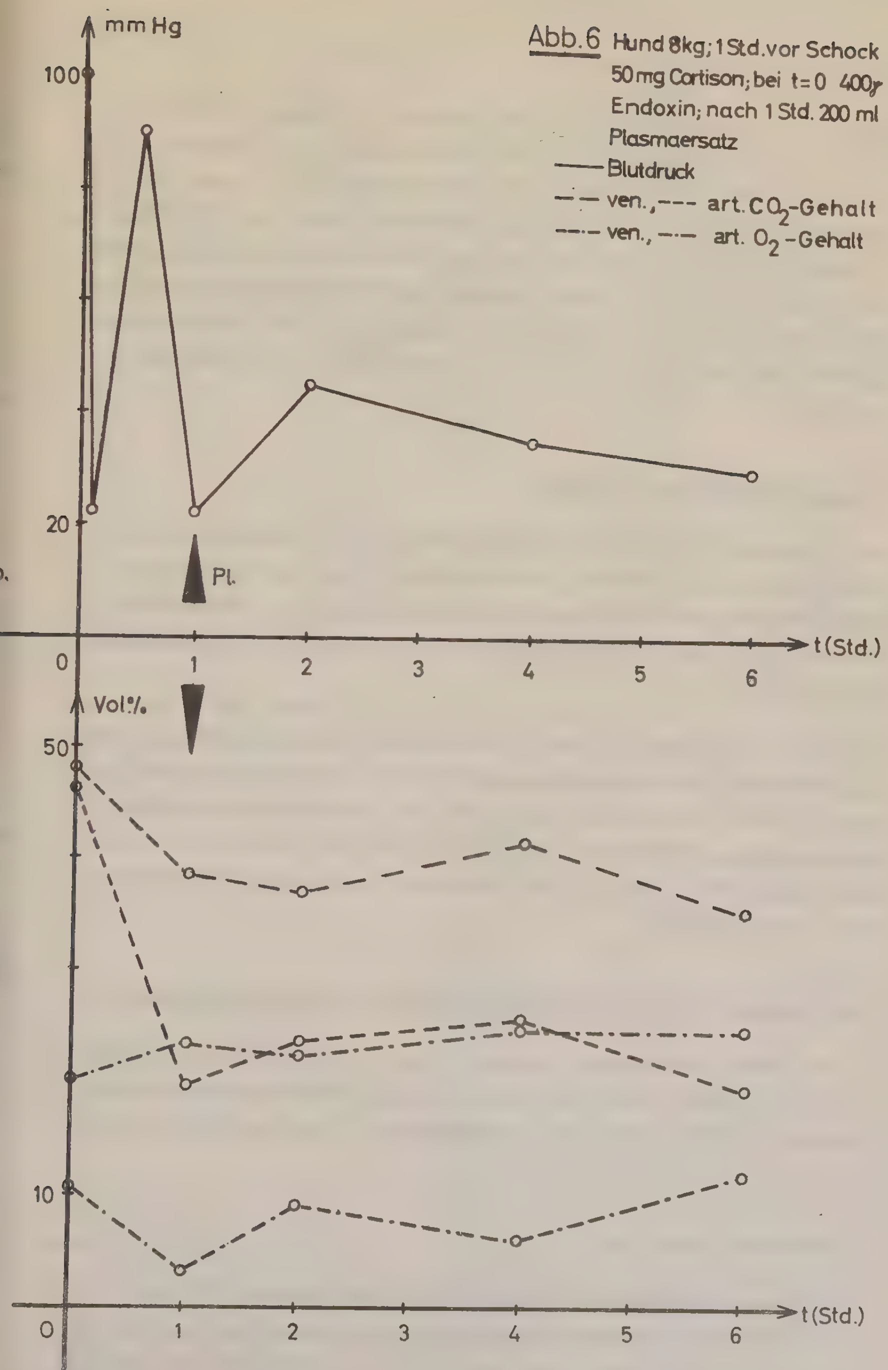


Abb.4 Hund 14,6kg. t=0:
400γ Histamin/kg
mittl. Blutdruck ——
art. CO2-Gehalt - - -
art. O2-Gehalt -·-·-
mm Hg
150
30
0
t(Std.)
1
2
3
4
5
Vol%
50
10
0
t(Std.)
1
2
3
4
5


Abb.5 Hund 14kg. t=0:
90E Kallikrein,
nach 2 Std. 300γ
Endotoxin/kg, nach
3 1/4 Std. 20000 E
Proteinaseninhibitor/kg
art. mittl. Blutdr.
ven. CO_2-Gehalt
art. CO_2-Gehalt
art. O_2-Gehalt
ven. O_2-Gehalt
mm Hg
120
30
0
1
2
3
4
5
t(Std.)
Vol%
KE
E.
P.
50
10
0
1
2
3
4
5
t(Std.)


mm Hg
100
20
0
Pl.
1
2
3
4
5
6
t (Std.)
Vol%
50
10
0
1
2
3
4
5
6
t (Std.)
Abb. 6 Hund 8kg; 1 Std. vor Schock
50 mg Cortison; bei t=0 400γ
Endoxin; nach 1 Std. 200 ml
Plasmaersatz
Blutdruck
ven., art. CO_2-Gehalt
ven., art. O_2-Gehalt

2. Blutgase beim Histaminschock

Abbildung 4 zeigt uns die Blutgase beim durch Histamin ausgelösten Schock. Nach der Histamininjektion kommt es, ebenso wie nach der parenteralen Endotoxingabe sofort zur Hyperventilation. Wieder ist eine Zunahme des arteriellen O_2-Gehaltes und eine Abnahme des CO_2-Gehaltes zu beobachten. Zum Unterschied von den Endotoxinschock-Versuchen finden wir aber hier keine weitere Abnahme des Kohlensäurespiegels. Dies läßt darauf schließen, daß hier die Bildung der sauren Stoffwechselprodukte zumindest nicht in dem Ausmaß stattfindet, wie beim Endotoxinschock.

3. Blutgase beim Kallikreinschock

Das blutdrucksenkende Pankreasferment Kallikrein bewirkte durch Hyperventilation eine Abnahme des CO_2-Gehaltes und eine Zunahme des O_2-Gehaltes des arteriellen Blutes. Eine vermehrte O_2-Extraktion aber blieb aus, man beobachtete sogar eine Abnahme der O_2-Ausschöpfung (Abb. 5).

Nachdem wir bei Hunden einen Kallikreinschock nach zwei Stunden durch intravenöse Injektion von Endotoxin vertieft hatten, folgte ein erneuter starker Blutdruckabfall. Dieser war von den typischen Blutgasveränderungen begleitet, wie sie bereits oben geschildert wurden. Einen Unterschied gegenüber dem Schock an nicht vorbehandelten Hunden fanden wir nicht.

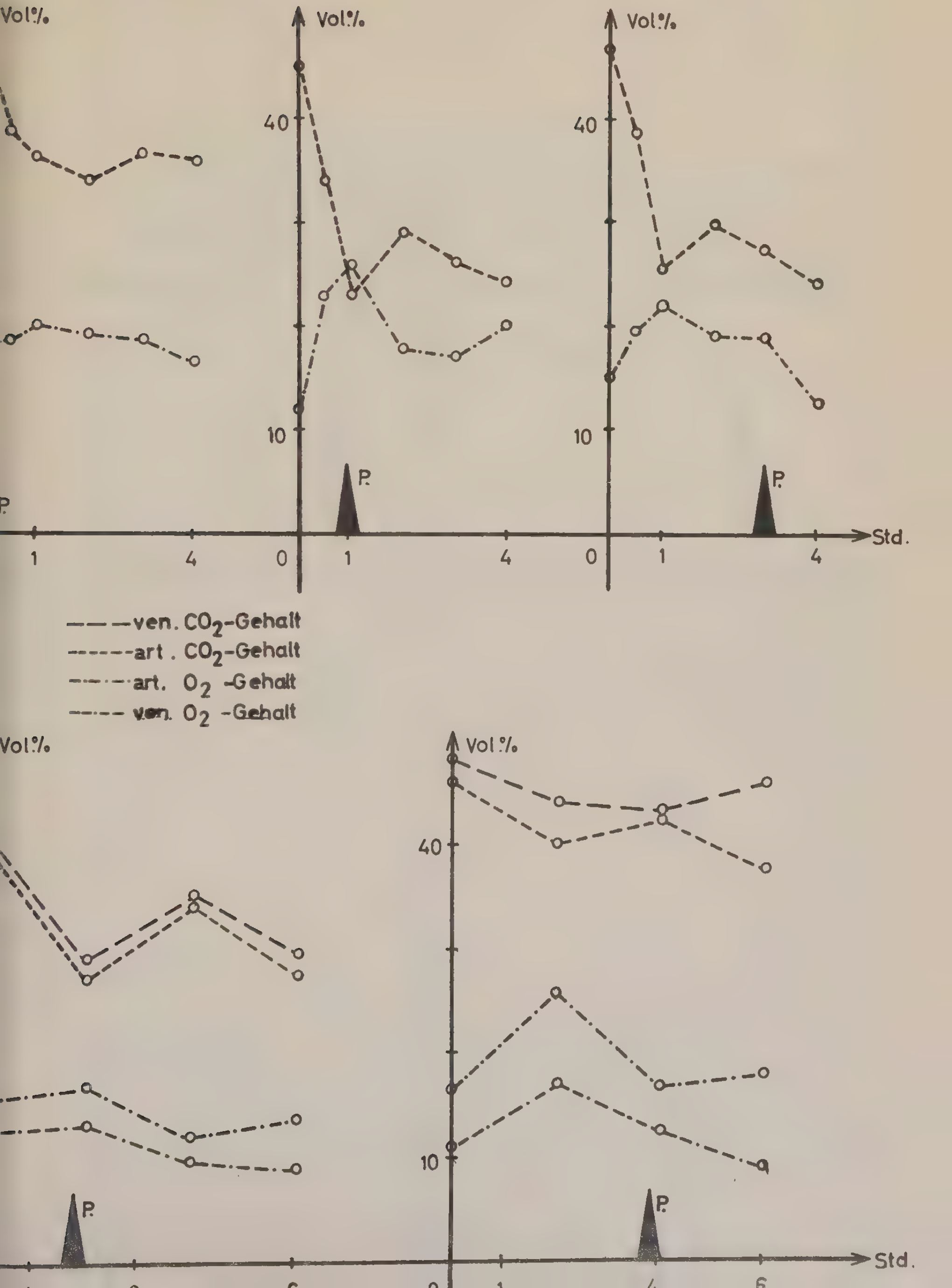
4. Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung des Schockverlaufs

Auf der Suche nach Mitteln, die den Eintritt des irreversiblen Stadiums des Schocks verhindern, prüften wir die Wirkung einer Vorbehandlung der Versuchstiere mit CORTISON und einem Proteinaseninhibitor.

a) Cortisonvorbehandlung

Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, wurde dem Versuchstier eine Stunde vor der Endotoxininjektion 5o mg 17-Hydroxycorticosteroid verabreicht. Wie aus einem Vergleich mit der Abbildung 2 hervor-

Abb.7 Hunde 7–11kg; t=0 : 500γ Endotoxin/kg
Wirkung zeitl. versch. Gaben von
Proteinaseninhibitor (10000 E/kg)



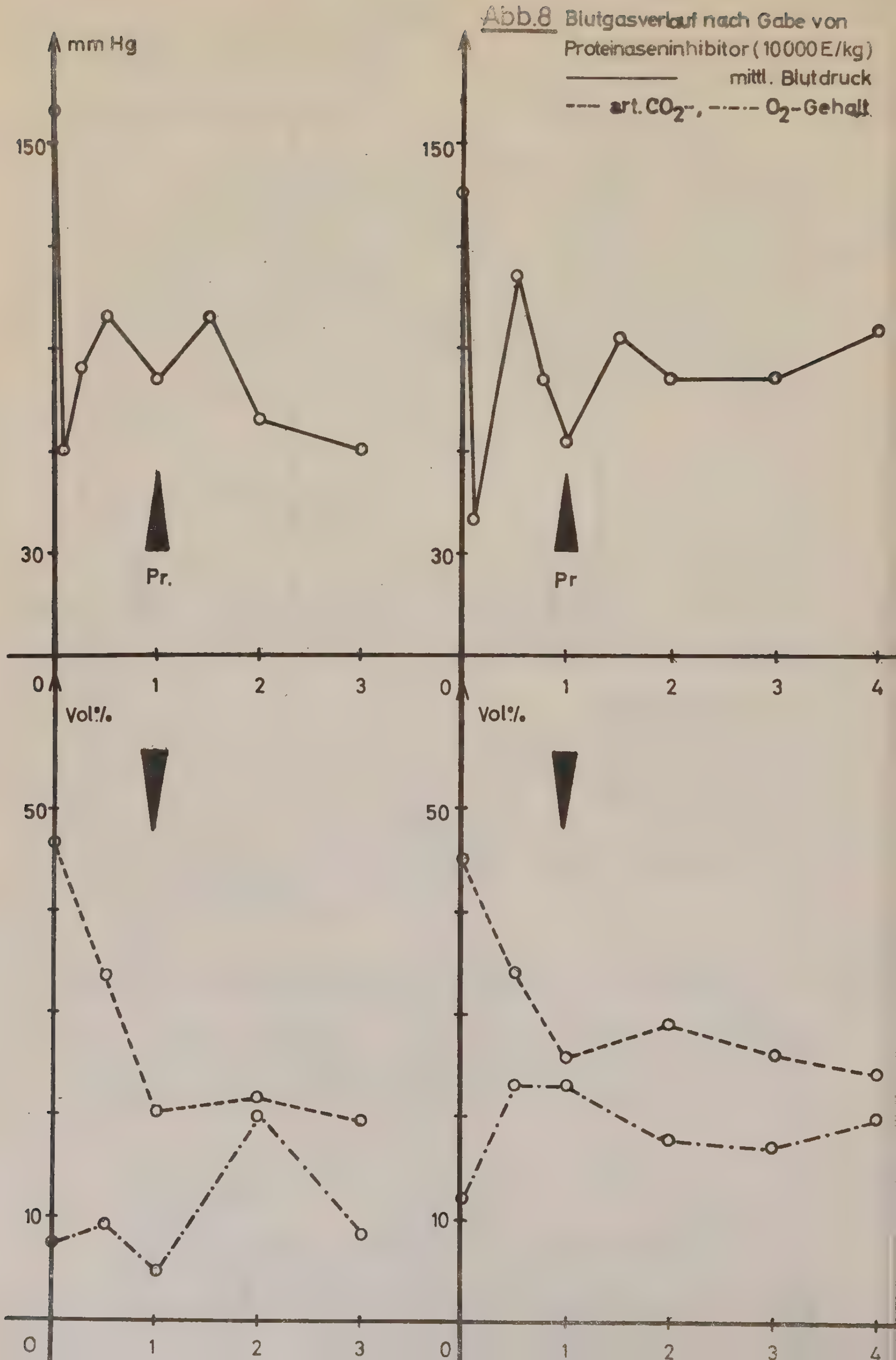


Abb.8 Blutgasverlauf nach Gabe von Proteinaseninhibitor (10000 E/kg)
mittl. Blutdruck
art. CO_2-, O$_2$-Gehalt
mm Hg
150
30
Pr.
Pr
0
1
2
3
4
Vol%
50
10

geht, konnte aber beim Blutgasgehalt kein wesentlicher Unterschied gegenüber unbehandelten Schockfällen gefunden werden.

b) Proteinaseninhibitor

Im Schock kann der abgesunkene Blutdruck durch intravenöse Injektion von genügend Proteinaseninhibitor wieder gehoben werden. Auch die Wirkung auf die Blutgase ist von Interesse.

Wir gaben 1o.ooo E/kg Proteinaseninhibitor jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten (Abb. 7, 8):

vor der Endotoxininjektion
1 Stunde danach
2 Stunden danach
3 Stunden danach
4 Stunden danach

Eine deutliche Wirkung des Proteinaseninhibitors auf die Blutgase konnte nicht festgestellt werden. Zweierlei Reaktionen auf die Infusion des Proteinaseninhibitors waren jedoch angedeutet. Dies war einmal eine Tendenz zur Normalisierung des O_2-Spiegels. Ausserdem schien eine geringe Zunahme der Sauerstoffausschöpfung nach einer Infusion des Proteinaseninhibitors zu resultieren, die jedoch nicht durchgehend festzustellen war.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Trotz der Entwicklung verschiedener neuer Verfahren zur Messung des Blutgasgehaltes gilt die Methode nach VAN SLYKE noch als eine der genauesten Bestimmungsmethoden. Die Fehlerbreite ist mit ± o,1 Vol.% für CO_2 und mit ± o,o5 Vol.% für O_2 sehr gering. Die Methode nach VAN SLYKE kam bei unseren Schockversuchen zur Anwendung.

Der Schock ist Ausdruck nicht nur eines hämodynamischen, sondern vor allem eines metabolischen Geschehens. Durch eine Einschränkung des Herz-Zeit-Volumens werden verschiedene Regulationsmechanismen eingeschaltet, die die Versorgung der wichtigsten Organe, Herz und Hirn, sichern sollen. So kommt es z. B. zur peripheren Vasokonstriktion. Infolge der Mangeldurchblutung stellt sich ein anaerober Stoffwechsel ein. Dabei entstehende saure Stoffwechselprodukte verursachen eine Vasodilatation im entsprechenden Gefäßgebiet. Die Folge ist eine Einschränkung der Versorgung von Herz und Hirn, was diese Organe schädigt. Dadurch wird das Herz in seiner Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die verschlechterte Kreislaufsituation führt zur noch mangelhafteren Versorgung der Peripherie. Zu den dadurch erfolgten Schädigungen gehört auch ein Verlust der Entgiftungsfunktion des RES. Die Sauerstoffversorgung ist also für den Verlauf des Schocks von großer Bedeutung.

Die Einschränkung der O_2-Zufuhr wird - sicherlich häufig nur teilweise - durch vermehrte O_2-Extraktion kompensiert, wie auch aus unseren Versuchen hervorgeht. So stieg die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz in einem Versuch (Abb. 1) von etwas über 2 Vol.% vor dem Schock auf über 17 Vol.% fünf Minuten nach Injektion von 4ooγ Endotoxin/kg Körpergewicht. Nach intravenöser Injektion des Endotoxins folgt auf eine kurze Apnoe eine Hyperventilation, in deren Folge der arterielle Sauerstoffgehalt ansteigt. Das arterielle Blut erreicht häufig erst im terminalen Stadium des Schocks wieder den ursprünglichen O_2-Spiegel. Die Werte des CO_2-Gehaltes sinken anfangs vor allem wegen der gesteigerten Kohlensäureabatmung infolge der Hyperpnoe. Bei dem in Abb. 1 dargestellten Versuch sank z. B. in fünf Minuten der arterielle CO_2-Gehalt von 41,25 Vol.% auf 25,22 Vol.%. Die durch Stoffwechselprodukte auftretende Säuerung (s. Abb. 3) bedingt eine Abnahme der CO_2-Aufnahmefähigkeit des Blutes. Dadurch wird die beobachtete anhaltende Senkung des CO_2-Gehaltes wahrscheinlich wesentlich gefördert.

Durch Endotoxininjektion im Anschluß an einen Kallikreinschock wurden dieselben Blutgasveränderungen hervorgerufen, wie wir sie ohne Vorbehandlung beobachteten. Ebenso ergab die Vorbehandlung mit CORTISON (17-Hydroxycorticosteroid) keinen deutlichen Effekt auf die Blutgase.

Durch die Infusion von Proteinaseninhibitor (10000 - 20000 E/kg), die wir jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten gaben, konnten wir keine erkennbar einheitliche Reaktion erreichen. Eine geringgradige Vergrößerung der O_2-Ausschöpfung durch Proteinaseninhibitor ist nicht durchgehend festzustellen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

(1) ALBERS, BRENDEL und USINGER
Arterielle Sauerstoffsättigung und Atemform beim unnarkotisierten Hund. Pflügers Archiv für d. ges. Physiologie 1955/56.

(2) ALEXANDER, R. S.
Effects of blood flow and anoxia on spinal cardio-vascular centers. Amer. J. Physiol. 143, 698 (1945).

(3) ASMUSSEN, E. und M. NIELSEN
Cardiac Output during muscular work and its regulation. Physiol. Rév. 35, 778 (1955).

(4) BAZETT, H. C.
Factors regulating blood pressure. New York, Josiah Macy jr. Found. (1949).

(5) BERNTHAL, T. und C. C. WOODCOCK jr.
Responses of vasomotor center to hypoxia after denervation of carotid and aortic bodies. Amer. J. Physiol. 166, 45 (1951).

(6) BJURSTEDT und COLERIDGE
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962 S. 223.

(7) BLALOCK, A.
Experimental shock. The cause of low blood pressure produced by muscle injury. Arch. Surg. (Chicago) 2o, 959 (193o).

(8) BLUMBERGER, K. J.
Die Wirkungen des peripheren Kreislaufs auf die zeitl. Dynamik des Herzens beim Menschen. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. Nauheim 22, 79 (1956).

(9) BOYLE, Robert
Nova exp. de respiratione V, Genevae 168o. Phil. Trans., 167o.

(1o) BRETSCHNEIDER, H. J.
Über den Mechanismus der hypoxischen Coronarerweiterung in: Probleme der Coronardurchblutung, 44. Berlin-Heidelberg-Göttingen 1958.

(11) BRETSCHNEIDER, H. J., FRANK, KANZOW und BERNARD
Über den kritischen Wert und die physiologische Abhängigkeit der Sauerstoff-Sättigung des venösen Coronarblutes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 264, 399 (1957).

(12) BUCHBORN, E.
Schock und Kollaps. Handbuch der Inneren Medizin: IX. Band, Teil 1 Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 196o.

(13) BÜHLMANN, A.
Beziehungen zwischen Herz- und Lungenfunktion. Schweizerische Med. Wo. Schrift 92. Jahrgang, Nr. 19 573 (1962).

(14) CANNON, W. B.
Acidosis in shock. Med. Bull. 1917 I 424

(15) CORCORAN, A. C., TAYLOR, R. D. u. J. H. PAGE
Immediate effects on renal function of the onset of shock due to partially occluding limb torniquets. Ann. Surg. 118, 871 (1943).

(16) COURNAND, A.
Relation of cardiac output to peripheral vascular adjustment in factors regulating blood pressures. Josiah Macy jr. Found., New York 195o.

(17) COURNAND, RILEY, BREED, BALDWIN und RICHARDS
Measurement of cardiac output in man using the technique of catherization of the right auricle or ventricle. J. clin. Invest. 24, 1o6 (1945).

(18) CROWELL, J. W., FORD, R. G. und V. M. LEWIS
Oxygen transport in hemorrhagic shock as a function of the hematocrit ratio. Amer. J. Physiol. 196, 1o33 (1959).

(19) CROWELL, J. W.
Fed. Proc. (U.S.A.) 2o, 116 (1961).

(2o) DAVIS, H. A.
Shock and allied forms of failure of the circulation. New York: Grune and Stratton 1949.

(21) DAVY, H.
Gilb. Ann. XII 18o3.

(22) DENOLIN, H. und J. LEQUIME
Les modifications circulatoires dans le coeur pulmonaire chronique. Arch. Mal. Coeur 44, 391 (1951).

(23) DOLE, V. P., K. EMERSON jr., R. A. PHILLIPS, P. HAMILTON und D. D. VAN SLYKE
The renal extraction of oxygen in experimental shock. Amer. J. Physiol. 145, 337 (1946).

(24) ENGEL, F. L., H. C. HARRISON und C. N. H. LONG
Biochemical studies on shock; the role of the liver and the hepatic circulation in the metabolic changes during hemorrhagic shock in the rat and the cat. J. exp. Med. 79, 9 (1944).

(25) EPPINGER, H., F. KISCH und H. SCHWARZ
Das Versagen des Kreislaufs. Dynam. und energet. Ursachen. Berlin Springer 1927.

(26) FINE, J.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962. a) S. 55, b) S. 41.

(27) FINE, J.
The infectious element in shock. Shock and circulatory homeostasis I 14o. New York: Josiah Macy jr. Found. 1951.

(28) FOLKOW
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962. S. 79.

(29) FORELL, M. M.
Zur Frage des Entstehungsmechanismus des Kreislaufkollapses bei der akuten Pankreasnekrose. Gastroenterologia (Basel) 84, 225 (1955).

(3o) FOWLER, N. O., R. N. WESTCOTT, R. C. SCOTT und E. HESS
The cardiac output in chronic corpulmonale. Circulation 6, 888 (1952).

(31) FRANK, H. A., P. GLOTZER, W. JAKOB und J. FINE
Traumatic shock XIX. Hemorrhagic shock in Eck-fistula dogs. Amer. J. Physiol. 167, 5o8 (1951).

(32) FRANK, H. A., A. M. SELIGMAN und J. FINE
J. Clin. Invest. (U. S. A.) 28,1 1946.

(33) GAUER, O. H. und HENRY, J. P.
Beitrag zur Homöostase des extraarteriellen Kreislaufs. Klin. Wschr. 34, 356 (1956).

(34) GILBERT, R. P.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 45.

(35) GREGG, D. E.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 61.

(36) GREGG, D. E.
Coronary circulation in health and disease. Philadelphia: Lea and Febiger 195o.

(37) GUEST, DIAMOND, McBEE, WATSON, GLASER und WINTROPE
Wissenschaftl. Tabellen, Geigy, Basel 1953, S. 268.

(38) HALPERN, B.-N.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 55.

(39) HAMRICK jr., L. W., und J. D. MYERS
The effect of hemorrhage on hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption of the dog. Circulat. Res. 3, 65 (1955).

(4o) HEINEMANN, H. O., C. M. SMYTHE und P. A. MARKS
Effect of hemorrhage on estimated hepatic blood flow and renal blood flow in dogs. Amer. J. Physiol. 174, 352 (1953).

(41) HENNING, N.
Klinische Laboratoriumsdiagnostik
Urban u. Schwarzenberg, München u. Berlin 196o.

(42) HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT, F. JOURDAN, S. J. G. NOWAK, S. FARBER
Survival and revival of nerve centers following acute anemia. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 38, 3o4 (1937).

(43) HOPE, A. und D. VEREL
Further observations on the distribution of red cells and plasma in disease - The low body haematocrit: venous haematocrit ratio. Clin. Sci. 14, 5o1 (1955).

(44) JAKOB, S., H. WEIZEL, E. GORDON, H. KORMAN, F. SCHWEINBURG, H. FRANK

und J. FINE
Bacterial action in development of irreversibility to transfusion in hemorrhagic shock in the dog. Amer. J. Physiol. 179, 523 (1954).

(45) KARLSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1961.

(46) KATZ, A. M., L. N. KATZ und F. L. WILLIAMS
Regulation of coronary flow. Amer. J. Physiol. 18o, 392 (1955).

(47) KNISELY, M. H., T. S. ELIOT und E. H. BLOCH
Sludged blood in traumatic shock; microscopic observations of precipitation and agglutination of blood flowing through vessels in crushed tissues. Arch. Surg. (Chicago) 51, 22o (1945).

(48) KOLETSKY, S., B. J. DILLON
Survival of rats after temporary complete renal ischemia Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 7o, 14 (1949).

(49) KOVACH, A. G. B. und A. FONYO
The biochemical response to injury. A Symposium 129 Oxford: Blackwell; Paris Masson (196o).

(5o) KRAMER, K. und F. R. WINTON
The influence of urea and of change in arterial pressure on the oxygen consumption of the isolated kidney of the dog. J. Physiol. (London) 96, 87 (1939).

(51) KRAMER, K.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 152.

(52) LANSON, H. D., S. E. BRADLEY und A. COURNAND
The renal circulation in shock. J. Clin. Invest. 23, 381 (1944).

(53) LAVOISIER, A. L.
Expériences sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant les poumons. (1777)

(54) LILLEHEI
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 135.

(55) LITTLE, J. M.
Eine einheitliche Konzeption der Herzinsuffizienz. Amer. J. Med. 7, 2o7 (1949).

(56) LOCHNER, W., H. MERCKER und E. SCHÜRMEYER
Die Wirkung von Adrenalin, Nor-Adrenalin, Acetylcholin und Vagusreizung auf die Sauerstoffsättigung des Blutes im Sinus coronarius, untersucht mit fortlaufender photometrischer Methode. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 227, 36 (1956).

(57) LOEWY, A.
Die Gase des Körpers. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. VI. Band; Verlag von Gustav Fischer, Jena 1923.

(58) LULLIES, H.
Medizin von heute: Physiologie, Köln-Mühlheim 1959.

(59) LUNDSGAARD, VAN SLYKE, GRAM, HARROP, STADIE, WRIGHT aus: Wissenschaftl. Tabellen, Geigy, Basel 1953, S. 264.

(6o) MAGNUS, Gustav
Ann. Phys. 4o.

(61) MAYOW, John
Tractatus quinque medico-physici, Oxonii 1674.

(62) MEESMANN, W. und J. SCHMIER
Pflügers Archiv ges. Phys. 261, 32, 41, 48 (1955).

(63) MERRIMAN, J. E.
The pulmonary circulation in hemorrhagic shock. In: Shock and circulatory homeostasis V, 2o8 New York: Josiah Macy jr. Found.1954.

(64) MEYER, Lothar
Die Gase des Blutes. Göttingen 1857.

(65) MIGONE, L.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 85.

(66) NEIL, E.
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 195.

(67) NICKERSON, J. L.
Local fluid loss in trauma. Amer. J. Physiol. 144, 429 (1945).

(68) PRIESTLEY, Joseph
Phil. Trans. 62 (1772).

(69) RASKA, S. B.
Metabolism of kidney in experimental renal hypertension, concentration of cytochrome C and activities of cytochrome oxydase and of succinic dehydrogenase systems in kidney of dogs with experimental renal hypertension. - Inhibitory effect of renin and of kidney tissue preparations from hypertensive dogs on respiratory enzyms. J. exp. Med. 82, 227 (1945).

(70) REIN, H.
Die Blutreservoire des Menschen. Klin. Wschr. 1933 1.

(71) RUSHMER
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 1 bzw. S. 12.

(72) SCHWEINBURG, F. B. und J. FINE
Resistance to bacteria in hemorrhagic shock II. Effect of transient vascular collapse on sensitivity to endotoxin. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 88, 589 1955.

(73) SCHWEINBURG, F. B., H. A. FRANK und J. FINE
Bacterial factor in experimental hemorrhagic shock. Evidence for development of a bacterial factor which accounts for irreversibility to transfusion and for the loss of the normal capacity to destroy bacteria. Amer. J. Physiol. 179, 532 (1954).

(74) SCHWIEGK, H. u. G. RIECKER
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Handbuch der Inneren Medizin: Herz und Kreislauf. Band IX, 1. Teil.

(75) SCHWIEGK, H.
Untersuchungen über die Leberdurchblutung und den Pfortaderkreislauf. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 168, 693 (1932).

(76) SELKURT, E. E.
Renal blood flow and renal clearance during hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. 145, 699 (1946).

(77) SELKURT, E. E. und G. A. BRECHER
Splanchnic hemodynamics and oxygen utilization during hemorrhagic shock in the dog. Circulat. Res. 4, 693 (1956).

(78) SHARPEY-SCHAFER, E. P.
Acute and chronic hypotension after hemorrhage in man. In: Shock and circulatory homeost. I. 115 New York: Josiah Macy jr.Found.1951.

(79) VAN SLYKE, D. D., C. P. RHOADS, A. HILLER und A. S. ALVING
Relationship between urea excretion, renal blood flow, renal oxygen consumption and diuresis. The mechanism of urea excretion. Amer. J. Physiol. 1o9, 336 (1934).

(8o) VAN SLYKE, D. D.
Renal tubular failure of shock and nephritis. Ann. intern. Med. 41, 7o9 (1954).

(81) SOSKIN, S., H. E. ESSEX, J. F. HERRICK und F. C. MANN
Mechanism of regulation of blood sugar by the liver. Amer. J. Physiol. 124, 558 (1938).

(82) SPINK
Schock. Pathogenese und Therapie. Ein internationales Symposion, Stockholm 1961. Springer Verlag, Berlin 1962, S. 256.

(83) STEAD, E. A., H. C. DURHAM, J. V. WARREN und E. S. BRANNON
Cardiac output in congestive heart failure. An analysis of the reasons for lack of correlation between the symtoms of heart failure and the resting cardiac output. Amer. Heart. J. 35, 529 (1948).

(84) STORSTEIN, O.
The cardiac output in cor pulmonale - the effect of oxygen breathing. Acta med. scand. Suppl. 287, 8o (1953).

(85) UNDERHILL, F. P., G. L. CARRINGTON, R. KAPSINOW und G. T. PACK
Blood concentration changes in extensive superficial burns and their significance for systemic treatment. Arch. intern. Med. 32, 31 (1923).

(86) WANG, S. C., R. R. OVERMAN, J. W. FERTIG, W. S. ROOT und M. J. GREGERSEN
Relation of blood volume reduction to mortality rate in hemorrhagic and traumatic shock in dogs. Amer. J. Physiol. 148, 164 (1947).

(87) WAYNE, H. H., A. F. WEIR jr., J. A. BARNES, J. T. JOYNER III, D. TUTTLE, T. LIDE und H. D. GREEN
Interrelationship of liver perfusion, bacteremia and VDM in

hemorrhagic hypotensive shock. Amer. J. Physiol. 176, 3o1 (1954).

(88) WESTERFELD, W. W., J. R. WEISINGER, B. G. FERRIS und A. B. HASTINGS
Production of shock by callicrein. Amer. J. Physiol. 142, 519 (1944).

(89) WIGGERS, C. J.
Physiology of shock. New York: Commonwealth Found. 195o.

(9o) WOOD, G. O., M. F. MASON und A. BLALOCK
Studies on the effect of the inhalation of a high concentration of oxygen in experimental shock. Surgery 8, 247 (194o).

(91) ZWEIFACH, B. W.
Humoral vasoactive and other metabolic derangements in shock.
In: Shock and circulatory homeostasis I, 15. New York: Josiah Macy jr. Found. 1951.

L e b e n s l a u f

Ich wurde als der Sohn des Herrn Viktor Michel und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Krifter, am 31. Juli 1938 in Graz, Steiermark, geboren.

Nach fünf Klassen Volksschule in Erlangen und Laufen an der Salzach trat ich in die Karls-Oberrealschule in Bad Reichenhall ein, die ich sieben Jahre lang besuchte. Als mein Vater die Leitung der Gautinger Mittelschule übernahm, wechselte ich die Schule. An der Oberrealschule München-Pasing bestand ich im Juni 1958 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Physik. Ich wechselte dann die Fakultät und studierte vom Sommersemester 1959 an in München Medizin. Im April 1960 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Juni 1961 das Kleine Latinum am Mädchenrealgymnasium am Anger, München. Mit dem Physikum schloß ich im April 1962 in München mein vorklinisches Studium ab.

Die folgenden klinischen Semester studierte ich ebenfalls an der Universität München. Hier legte ich am 5. August 1965 erfolgreich die ärztliche Prüfung ab.

Seit 20. August 1965 arbeite ich als Medizinalassistent in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Missionsbenediktinerinnen in Tutzing.